

SÉRIE A, N° 2004

N° D'ORDRE : 2871

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Germaine BENOIT

Licenciée ès Sciences
Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur

1^{re} THÈSE. — Préparation et Propriétés physiologiques de quelques
Hydroxy-alcoyl-hydrazines.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le juillet 1942, devant la Commission d'examen.

M^{me} P. RAMART-LUCAS, *Président.*

MM. AUBEL
A. MONNIER } *Examineurs.*

PARIS

IMPRIMERIE R. LAUMEL

1942

FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

Nom du Candidat : **BENOIT.**

Prénom : **Germaine.**

Nom de jeune fille :

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre : 2871.

BENOIT (Germaine). — Préparation et Propriétés physiologiques de quelques hydroxy-alcoyl-hydrazines. — Paris, Imp. R. Laumel, 1942, in-8°, 66 p. + 1 pl. h.-t.

Th. Sc. ph. Paris, 1942, N° 2871.

BENOIT (Germaine). — Préparation et Propriétés physiologiques de quelques hydroxy-alcoyl-hydrazines. — Paris, Imp. R. Laumel, 1942, in-8°, 66 p. + 1 pl. h.-t.

Th. Sc. ph. Paris, 1942, N° 2871.

BENOIT (Germaine). — Préparation et Propriétés physiologiques de quelques hydroxy-alcoyl-hydrazines. — Paris, Imp. R. Laumel, 1942, in-8°, 66 p. + 1 pl. h.-t.

Th. Sc. ph. Paris, 1942, N° 2871.

BENOIT (Germaine). — Préparation et Propriétés physiologiques de quelques hydroxy-alcoyl-hydrazines. — Paris, Imp. R. Laumel, 1942, in-8°, 66 p. + 1 pl. h.-t.

Th. Sc. ph. Paris, 1942, N° 2871.

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Germaine BENOIT

Licenciée ès Sciences
Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur

1^{re} THÈSE. — Préparation et Propriétés physiologiques de quelques
Hydroxy-alcoyl-hydrazines.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le juillet 1942, devant la Commission d'examen.

M^{me} P. RAMART-LUCAS, *Président.*

MM. AUBEL

A. MONNIER

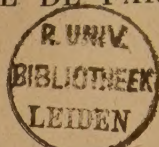
} *Examineurs.*

PARIS

IMPRIMERIE R. LAUMEL

1942

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS



MM.

Doyens honoraires . . M. MOLLIARD.

M. CH. MAURAIN.

Doyen M. P. MONTEL, *Professeur*, Théorie des fonctions.

<i>Professeurs honoraires</i>	{	Léon BRILLOUIN.	G. BERTRAND.	CAULLERY.
		AUGER.	Ch. FABRY.	CARTAN.
		DANGEARD.	Léon BERTRAND.	E. BORREL.
		LESPIEAU.	WINTREBERT.	A. COTTON.
		VESSIOT.	DUBOSCQ.	J. DRACH.
		PORTIER.	BOHN.	M. GUICHARD.
		LAPICQUE.	RABAUD.	LABROUSTE.

PROFESSEURS

Charles PÉREZ.	T	Zoologie.	TOUSSAINT	Technique Aéronautique.
L. BLARINGHEM.	T	Botanique.	M. CURIE	Physique (P. C. B.).
G. JULIA.	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	G. RIBAUD.	T Hautes températures.
C. MAUGUIN.	T	Minéralogie.	CHAZY	T Mécanique rationnelle
A. DENJOY	T	Géométrie supérieure.	GAULT	Chimie (P. C. B.).
L. LUTAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	CROZE	Recherches physiques.
G. BRUHAT	T	Physique.	DUPONT.	T Théories chimiques.
E. DARMOIS.	T	Enseignement de Physique.	VALIRON	T Calcul différentiel et intégral.
A. DEBIERNE	T	Physique générale et Radioactivité.	BARRABÉ	Géologie structurale et géologie appliquée.
A. DUFOUR.	T	Physique (P. C. B.).	MILLOT	Biologie animale (P. C. B.).
L. DUNOYER.	T	Chimie physique.	F. FERRIN.	Théories physiques.
M. JAVILLIER.	T	Chimie biologique.	VAYON	T Analyse et mesures chimiques.
Henri VILLAT.	T	Mécanique des fluides et applications.	G. DARMOIS	T Calcul des probabilités et Physique mathématique.
Ch. JACOB.	T	Géologie.	CHATTON.	T Biologie maritime.
P. PASCAL.	T	Chimie générale.	AUBEL	Chimie biologique.
M. FRÉCHET.	T	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.	J. BOURCART.	Géographie physique et Géologie dynamique.
E. ESCLANGON.	T	Astronomie.	M ^{me} JOLIO-CURIE.	Physique générale et Radioactivité.
H. BÉGHIN	T	Mécanique physique et expérimentale.	PLANTEFOL	Biologie végétale (P. C. B.).
FOCH	T	Mécanique expérimentale des fluides.	CABANNES	T Recherches physiques.
PAUTHENIER.		Physique (P. C. B.).	GRASSE.	T Zoologie (Evolution des êtres organisés).
De BROGLIE.	T	Théories physiques.	PRÉVOST	Chimie organique.
CHRÉTIEN.		Optique appliquée.	BOULIGAND.	Mathématiques.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	CHAUDRON	Chimie (P. C. B.).
VILLEY		Mécanique physique et expérimentale.	WYART.	Minéralogie.
COMBES.	T	Physiologie végétale.	TEISSIER	Zoologie.
GARNIER	T	Application de l'analyse à la géométrie.	MANGENOT.	Biologie végét. (P. C. B.).
PÉRÉS.	T	Mécanique rationnelle.	P. AUGER.	Physique.
HACKSPILL	T	Chimie minérale.	MONNIER	Physiologie générale.
			PIVETEAU	Géologie.
			ROCARD	Physique.
			H. CARTAN.	Calcul différentiel.
			SCHAEFFER.	T Physiologie générale.

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire . . . D. TOMBRICK.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON MAITRE

MONSIEUR ERNEST FOURNEAU

Membre de l'Académie de Médecine
Chef de service à l'Institut Pasteur

*En témoignage de ma profonde reconnaissance
et de ma respectueuse admiration.*

A MADAME RAMART-LUCAS

Professeur à la Faculté des Sciences

En témoignage de ma gratitude toute particulière.

A MONSIEUR JACQUES TREFOUEL

Directeur de l'Institut Pasteur

Ce travail de Doctorat a été effectué dans le laboratoire de Chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur de Paris. C'est avec un sentiment de profonde reconnaissance que je remercie M. E. Fourneau qui a inspiré et dirigé ce travail.

J'exprime aussi ma gratitude et mon affection à Monsieur et Madame Tréfouël qui m'ont toujours si judicieusement et aimablement conseillée dans mes recherches.

Je remercie Monsieur D. Bovet qui effectua les essais physiologiques.

Préparation et Propriétés physiologiques
de quelques
HYDROXY-ALCOYL-HYDRAZINES

INTRODUCTION

Le groupe des aminoalcools a pris dans le domaine thérapeutique une place considérable, on pourrait même dire prépondérante. Il suffit, pour s'en convaincre, de signaler que la quinine, l'adrénaline, la cocaïne, la stovaïne, tous les anesthésiques locaux sauf de rares exceptions, la choline et l'acétylcholine, la yohimbine, etc..., possèdent des fonctions aminées et alcooliques.

Leur emploi comme médicaments fut longtemps empirique ; les Chinois utilisaient, il y a déjà cinq mille ans, le Ma-Huang pour le traitement de maladies variées : asthme, bronchite, rhumatisme, goutte, et ce n'est qu'en 1887 que Nagai (1) isola de cet Ephedra deux alcaloïdes diastéréo-isomères (éphédrine et pseudo-éphédrine) doués de propriétés pharmacologiques. De même, l'écorce de quinquina a été utilisée contre la malaria bien avant que Pelletier et Caventou (2) en aient extrait la quinine. Les habitants de l'Amérique du Sud (Pérou) savaient depuis longtemps que les feuilles de coca, mâchées, produisaient une action stimulante, analogue à celle du café et du thé, et anesthésiaient la bouche et l'estomac. Ce n'est qu'en 1860 que Niemann (3) en retira un alcaloïde, la Cocaïne, puissant anesthésique local.

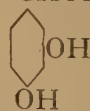
Ainsi donc, l'empirisme, puis l'analyse et la synthèse, ont permis, par étapes successives, d'affirmer les propriétés pharmacologiques remarquables et variées des aminoalcools dont la présence fut révélée aussi bien dans le règne animal que dans le règne végétal.

En physiologie animale, l'étude du système nerveux autonome, régulateur des fonctions végétatives, mit en lumière le rôle important joué par deux hormones antagonistes, l'acétylcholine et l'adrénaline. Si l'acétylcholine, ester de la choline, n'a été trouvée par Ewins (4) dans l'ergot de seigle qu'en 1914, la choline, ou hydrate d'éthanol tétraméthylammonium, est le plus anciennement connu de tous les aminoalcools. Beaucoup de végétaux (champignons, levures, feuilles et racines de belladone, de lupin, de thé, etc...) en renferment probablement sous la forme de combinaisons instables. La choline entre aussi dans la constitution de la sinapine, et surtout des lécithines. On la trouve dans beaucoup de tissus et de liquides organiques (sérum sanguins, cerveau, pancréas, foie). Lœwi (5) découvrit en 1921 que le liquide de perfusion du cœur, après une excitation para-sympathique, possède des propriétés cardio-modératrices. La « substance vagale », ainsi mise en évidence, a une action pharmacodynamique tout à fait semblable à celle de l'acétylcholine et possède les mêmes propriétés chimiques. On a donc pensé qu'elle lui était identique. Beaucoup de dérivés voisins : chlorure de carbaminoyl choline, acétyl-β-méthylcholine, ont les mêmes propriétés. La pilocarpine, autre para-sympathomimétique dont la structure est différente de celle de l'acétylcholine, mais qui possède à peu près la même action pharmacodynamique, est aussi un ester d' aminoalcool.

L'hormone antagoniste de l'acétylcholine est l'adrénaline, Olivier avec Schaeffer (6), d'une part, et Scymonowicz (7), d'autre part, ont montré, en 1895, que l'injection de l'extrait de glande surrénale dans les vaisseaux d'un animal amène une élévation de la pression artérielle ; en 1901, Takamine (8) isola l'hormone cristallisée : l'adrénaline. Gabriel Bertrand (9) décrivit la méthode la plus pratique pour son isolement et l'obtint dans un état de grande pureté. Aldrich, en 1905 (10) donna sa formule.



éphédrine



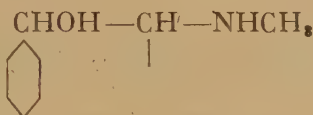
adrénaline

Les propriétés physiologiques de l'adrénaline sont voisines de celles de l'éphédrine : mêmes propriétés hypertensives et vaso-

constrictives, même action mydriatique ; on observe avec ces deux aminoalcools une paralysie de l'intestin et un relâchement des muscles bronchiques. Or, leur constitution ne diffère pas essentiellement. Tous deux sont des bases secondaires, à fonction méthylaminée située en β par rapport au noyau benzénique et possédant une fonction alcoolique en α .

* * *

A la suite de ces différentes observations il fut bientôt possible d'établir certaines relations entre l'activité physiologique des aminoalcools, d'une part, le degré de substitution des deux fonctions, leur position respective sur le squelette carbonée et la structure du reste de la molécule, d'autre part. Comme nous l'avons vu plus haut, l'adrénaline et l'éphédrine, qui possèdent en commun le radical



ont à peu près la même action sympathomimétique. De même la Cocaïne et la Tropicocaïne ont des formules voisines et la même action anesthésique locale. On voit donc qu'il suffit, la plupart du temps, de respecter certains groupes d'atomes dans la molécule pour voir subsister l'action physiologique. Cependant toute modification de la formule chimique entraîne des transformations, soit dans l'intensité, soit dans le mécanisme de cette action. Ainsi l'éphédrine, qui est un dérivé du phénylpropanol, agit par voie buccale, alors que l'adrénaline, qui renferme un groupement méthyle de moins dans la chaîne latérale, n'agit qu'en injection ; mais la présence de deux OH phénoliques dans la molécule de cette dernière, lui confère des propriétés spéciales : pouvoir hyperglycémiant élevé, inversion ou neutralisation de son action sous l'influence de l'ergotamine, augmentation de son action par injection préalable de cocaïne.

Il est à remarquer que la longueur de la chaîne latérale, la nature de la fonction alcoolique, les substitutions sur le noyau, ne jouent qu'un rôle secondaire et leurs modifications ne peuvent donner lieu qu'à des différences quantitatives dans l'action phar-

macodynamique. Au contraire, tout changement portant sur la position ou la nature de la fonction aminée, a pour résultat un bouleversement de l'action physiologique.

Prenons comme exemple le cas des sympathomimétiques. L'action pharmacologique est fonction de la position de l'amine par rapport au radical phényle ; ainsi la β -phénylpropanolamine (nor-éphédrine) a une action sympathomimétique très intense alors que la γ -phénylpropanolamine est inactive. De même, suivant le degré de substitution de la fonction aminée, on obtient des corps dont l'action est très différente. Les amines primaires (nor-éphédrine, nor-adréraline) sont plus actives que les amines secondaires correspondantes, mais, étant moins stables, elles ont une action plus fugace. Les amines tertiaires sont de beaucoup les moins actives ; les sels d'ammoniums quaternaires ont une action nicotinique.

* * *

Après avoir déterminé quels étaient les groupes d'atomes dont la présence conditionne l'activité physiologique, les chimistes s'attachèrent à reproduire par synthèse ces produits naturels ; ils y réussirent dans certains cas (cocaïne, choline, éphédrine, adrénaline) mais ils ne se bornèrent pas à cette tâche importante et ils cherchèrent à réaliser la synthèse de molécules plus simples ou plus compliquées possédant les éléments essentiels des aminoalcools formés dans la nature vivante.

Cette méthode a déjà donné des résultats intéressants. La Stovaine (11), la Novocaïne (12), anesthésiques locaux, sont des esters benzoylés d'aminoalcools, tout comme la Cocaïne ; la Plasmogène, qui agit sur la malaria, renferme le groupement méthoxyquinoléine de la quinine ; de même, la Dolantine (13), introduite récemment en thérapeutique comme succédané de la Morphine, contient comme celle-ci le squelette *p*-phénylméthylpipéridine.

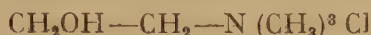
On a préparé aussi durant ces dernières années des aminoalcools à amine hétérocyclique tels que le phényl-2 pipéridylcarbinol (14) dont l'action ne diffère de celle de l'éphédrine que par une intensité moindre ; et tout récemment, Hartmann et Isler (15) ont obtenu toute une série d'imidazolines parmi lesquelles ils ont trouvé des hypertenseurs puissants, tels que la (triméthoxy-3'-4'-5' benzyl)-2 imidazoline.

* * *

Il est possible de classer en divers groupes l'ensemble des aminoalcools suivant leur action principale :

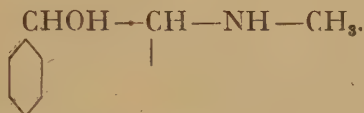
1° anesthésiques locaux dont le plus simple, la novocaïne est le chlorhydrate de l'ester *p*-aminobenzoïque du diéthylamino-éthanol : $(C_2H_5)_2 N-CH_2-CH_2OH$;

2° para-sympathomimétiques à action hypotensive, vasodilatatrice, myotique, etc., tels que la choline :



ou ses esters ;

3° sympathomimétiques à action inverse, c'est-à-dire hypertenseurs, vasoconstricteurs, mydriatiques qui dérivent du radical



Comme nous l'avons vu, le degré de substitution de la fonction aminée influence au plus haut point l'action physiologique. Cependant, dans presque tous les cas étudiés jusqu'ici, on s'est borné à remplacer l'hydrogène de l'amine par des radicaux aliphatiques.

Il m'a paru intéressant de préparer des aminoalcools dans lesquels la fonction aminée serait remplacée par une fonction hydrazinique et de voir si l'introduction dans la molécule de deux atomes d'azote liés directement entraînerait un bouleversement total ou seulement une modification quantitative de l'action physiologique.

A côté de l'influence sur l'action pharmacologique du remplacement d'une amine par une hydrazine, ces recherches permettent également d'étudier les modifications que pouvaient apporter l'introduction d'une fonction alcool dans la toxicité si spéciale des hydrazines.

Dans le présent travail j'exposerai la préparation et les résultats physiologiques obtenus avec certaines hydroxyhydrazines correspondant aux trois grands groupes d'aminolcools.

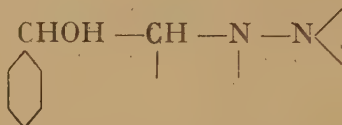
I. — Hydroxyhydrazines de la série grasse.

A. — Hydroxyhydrazines correspondant aux aminoalcools utilisés comme anesthésiques, et dont les dérivés benzoylés ou aminobenzoylés peuvent également être doués d'action anesthésique locale.

B. — Hydroxyhydrazines du type de la choline, susceptibles d'avoir une action para-sympathomimétique.

II. — Hydroxyhydrazines de la série aromatique.

possédant le radical



qu'on retrouve dans tous les sympathomimétiques.

* * *

De même que, partant de l'ammoniac, on peut obtenir par des substitutions successives des amines primaires, secondaires ou tertiaires, il est possible aussi de préparer des dérivés mono-, di-, tri- et tétra-substitués de l'hydrazine. Seuls les trois premiers groupes possédant encore un hydrogène non remplacé par un alcoyle sont susceptibles de réagir sur une infinité de corps chimiques. Les hydrazines aliphatiques ont été peu étudiées, les termes les plus simples sont les seuls connus ; au contraire, dans la série aromatique on connaît de nombreux dérivés qui n'ont pas de correspondants dans la série grasse.

La phénylhydrazine, très employée comme matière première dans l'industrie des colorants, intervient en chimie pharmaceutique dans la préparation de l'antipyrine et de plusieurs autres dérivés utilisés en thérapeutique ; le pyramidon ou diméthyl-amino-4 antipyrine, et la cryogénine ou phénylsemicarbazide : tous analgésiques ou antipyrétiques puissants. La phénylhydrazine elle-même a été préconisée pour le traitement de l'érythrémie, mais c'est un produit assez toxique qui, en dehors de son

action irritante entraînant des accidents cutanés, provoque des troubles dus à un déséquilibre du métabolisme hydrocarboné avec disparition du glycogène. Cette action hypoglycémiante, commune à bien des hydrazines libres ou acylées, a été étudiée par Iizume et Lewis (16).

La toxicité des hydrazines est due en grande partie à leurs propriétés réductrices puissantes. Elles réduisent la liqueur de Fehling et transforment l'hémoglobine du sang en méthémoglobine ; toutefois cette action ne se manifeste pas avec les hydrazines disubstituées asymétriques où il y a un atome d'azote ne portant plus d'hydrogène. Cette action, *in vitro*, semble commune à toutes les hydrazines, mais la propriété méthémoglobinisante n'a été mise en évidence, *in vivo*, que pour la phénylhydrazine. J'ai donc examiné cette action réductrice des hydrazines et des hydroxy-hydrazines sur la liqueur de Fehling, en même temps que leur action méthémoglobinisante, *in vitro*, sur du sang défibriné et hémolysé par dilution dans l'eau distillée.

On ne trouve décrite dans la littérature que quelques hydrazines à fonction alcoolique ; ce sont la N β -hydroxyéthylhydrazine : $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{NH}_2$ et la N-Nbis (β -hydroxyéthyl) hydrazine, préparées par Gabriel (17), puis par Plissov (18) ; la N-(méthyl-1 hydroxy-2 méthyl-2) propylhydrazine et la N-N di (méthyl-1 hydroxy-2 méthyl-2) propylhydrazine décrites par Plissov (18). Leur action physiologique n'a jamais été étudiée.

L'étude physiologique de certains dérivés hydraziniques à fonction hydroxylée constituera la deuxième partie de cette thèse dont la première traitera de la préparation et des propriétés chimiques et physiques d'une série nouvelle d'hydroxy-hydrazines.

Préparation et étude des matières premières.

Je résumerai très brièvement les méthodes que j'ai utilisées pour préparer les mono-, di- et tri-alcoylhydrazines qui m'ont servi de matières premières, ces méthodes ayant déjà été décrites.

1° Hydrazine $\text{NH}_2\text{—NH}_2$.

Cette substance est fournie par le commerce sous forme d'hydrate en solution aqueuse à 50 %.

Dans certains cas où les oxydes d'éthylène sont peu miscibles à l'eau et où la réaction se fait difficilement, par exemple dans la série aromatique, il est nécessaire d'employer une solution d'hydrate d'hydrazine plus concentrée. On peut augmenter la concentration d'une solution aqueuse d'hydrate d'hydrazine en utilisant le procédé de Hurd et Bennett (19) qui consiste à distiller la solution à 50 % (150 gr.) en présence de xylène (200 gr.) dans un ballon muni d'une bonne colonne de Vigreux. Un mélange de xylène et d'eau, ou de xylène et d'une solution très diluée d'hydrazine, distille tout d'abord, puis on recueille entre 115° et 120° de l'hydrate d'hydrazine en solution concentrée. Si l'on redistille cette dernière portion, on obtient entre 117° et 119° sous 760 mm. une solution d'hydrate d'hydrazine dont le titre varie de 90 à 93 % (Rendement = 60 gr.).

L'action fortement caustique de l'hydrazine pourrait faire croire que c'est une base très forte ; or il n'en est rien. Quand on emploie le tournesol comme indicateur, on n'observe aucun virage précis et la teinte neutre persiste pendant l'addition d'une quantité notable d'acide. J'ai rencontré les mêmes difficultés dans le titrage des hydrazines substituées et des hydroxyl-coyl-hydrazines. J'ai alors étudié d'autres indicateurs, et j'ai pu obtenir des résultats satisfaisants avec le rouge Congo.

l'hélianthine ou le bleu de bromophénol qui sont tous des réactifs colorés virant aux environs de pH 4.

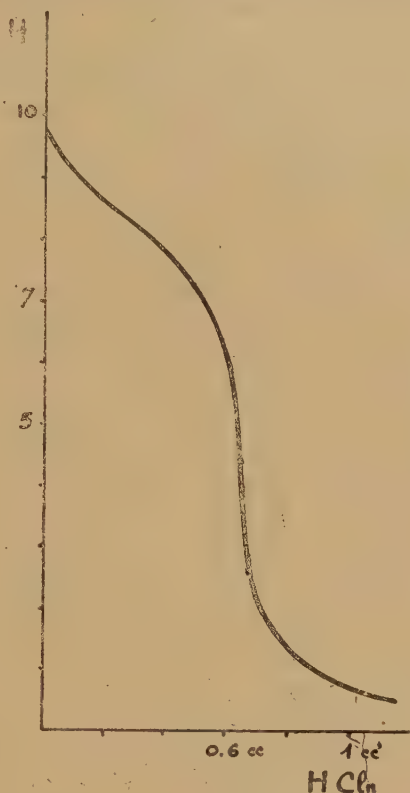
La solution d'hydrazine a été titrée de la manière suivante. Un poids déterminé p de solution à titrer est neutralisé par l'acide chlorhydrique normal en présence de bleu de bromophénol. Soit n le nombre de centimètres cubes d' CHIN versé ; le taux de la solution est :

$$\frac{100 \cdot n}{1.000 \cdot p} \cdot 50$$

(50 étant le poids moléculaire de l'hydrate d'hydrazine).

Il m'a paru nécessaire d'étudier les courbes de titration de ces produits et de mesurer les variations du pH de la solution en fonction du volume d' HCl ajouté. J'ai utilisé dans ce but la méthode électrométrique avec électrode à hydrogène (20).

Toutes les courbes obtenues ont des formes analogues indiquant une faible pente aux environs de pH 7 tandis qu'il y a une chute brusque du pH qui passe de 6 à 1 au moment de la neutralisation. Le monochlorhydrate est donc franchement acide. Aucune inflexion de la courbe ne correspond à la neutralisation de la deuxième fonction NH_2 (20).



COURBE I.

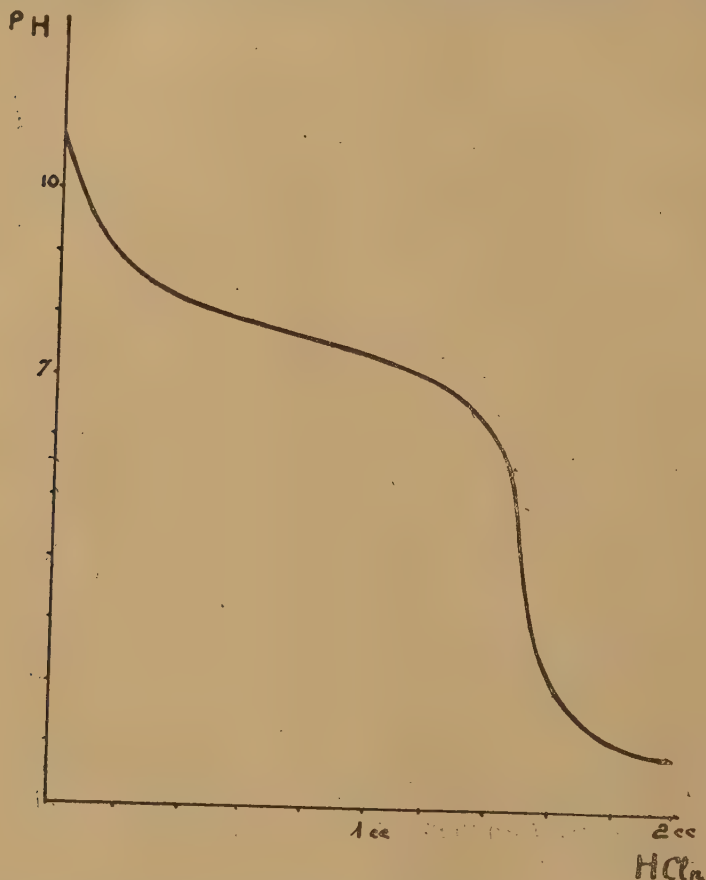
Courbe de titration de $\text{NH}_2 - \text{NH}_2$.

Sol. $n/3$ d'hydrazine dans l'eau,
2 cc. de sol. neutralisés par $\text{HCl } n$.

2° Monométhyl-hydrazine $\text{CH}_3 - \text{NH} - \text{NH}_2$.

Elle a été préparée d'après la méthode de Thiele (21) décrite dans *Organic Syntheses* (22).

La réaction de deux molécules de benzaldéhyde sur du sulfate d'hydrazine en présence d'ammoniac conduit d'abord à la benzalazine $C_6H_5 - CH - N = N - CH - C_6H_5$ qui recrystallise dans l'alcool à 95° bouillant, en superbes aiguilles jaunes fondant à 93°. Cette benzalazine, par chauffage avec du sulfate



COURBE II.
Courbe de titration de $CH_3 - NH - NH_2$.

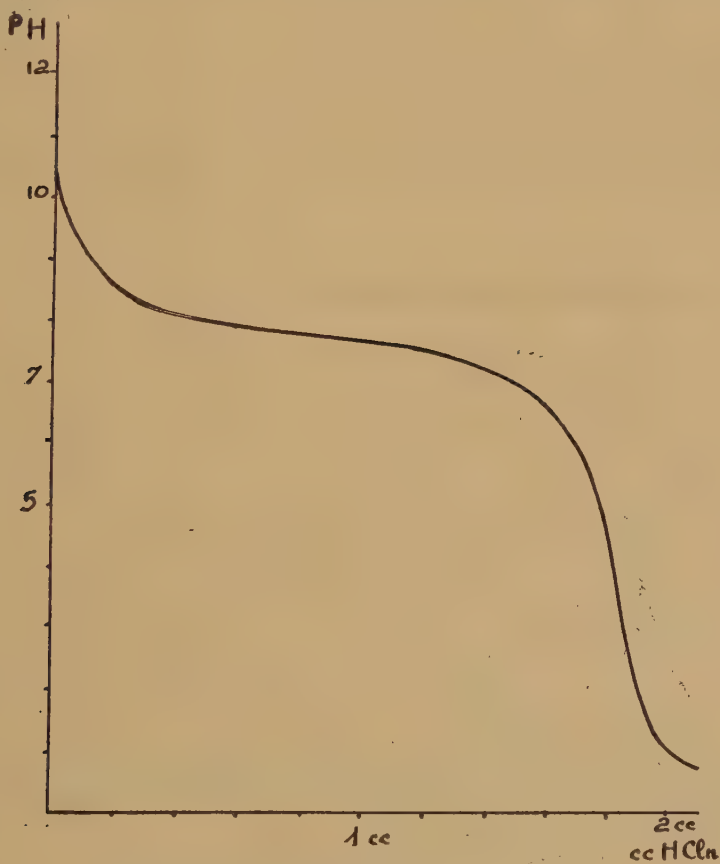
Sol. n de méthylhydrazine dans l'eau, 1,6 cc. de sol. neutralisé par HCl n.

de méthyle en solution benzénique, puis décomposition par l'eau, est transformée en sulfate de méthylhydrazine. La méthylhydrazine elle-même est obtenue en faisant couler goutte à goutte une solution concentrée du sulfate de méthylhydrazine dans un ballon à distiller renfermant un grand excès de soude caustique en pastilles. On chauffe le ballon au bain d'huile ou au

bain d'eau salée, aux environs de 110-120°. Il distille, entre 90° et 100°, à la pression atmosphérique, une solution aqueuse de méthylhydrazine. Cette solution est titrée par le procédé employé pour l'hydrate d'hydrazine (CH_2N_2) en présence de bleu de bromophénol). Elle est en général peu concentrée (40 % environ), son point d'ébullition étant voisin de celui de l'eau.

3° Diméthyl-hydrazine symétrique
ou hydrazométhane $\text{CH}_3\text{NH} - \text{NHCH}_3$.

Cette hydrazine a été obtenue d'après *Organic Syntheses* (23) (24).



COURBE III.

Courbe de titration de $\text{CH}_3 - \text{NH} - \text{NH} - \text{CH}_3$.

Sol. n (environ) de diméthylhydrazine symétrique dans l'eau,
2 cc. neutralisés par HCl n.

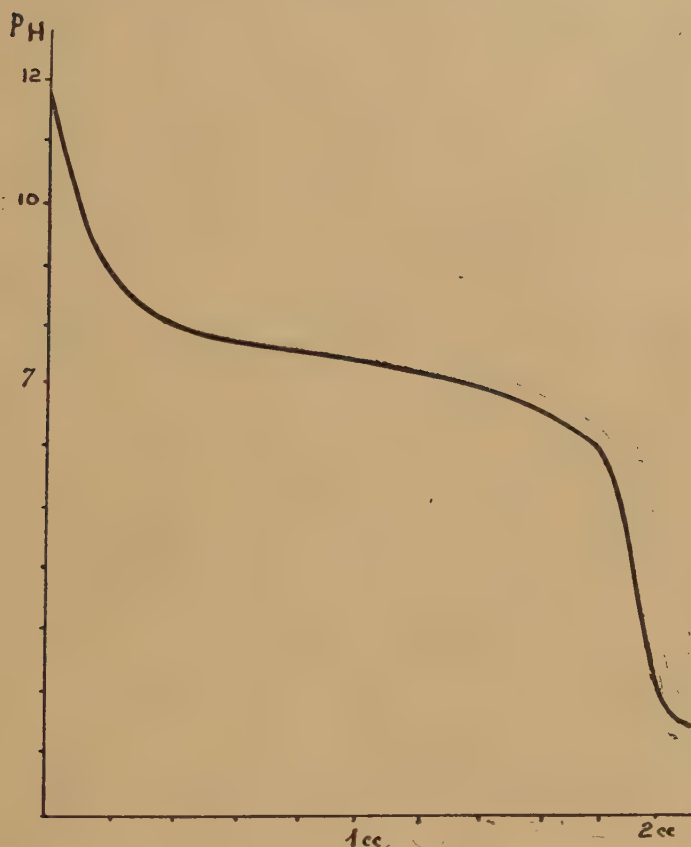
Le chlorure de benzoyle réagissant sur une solution de sulfate d'hydrazine en présence de soude donne naissance à la dibenzoylhydrazine $C_6H_5 - CO - NH - NH - CO - C_6H_5$ qui, après recristallisation dans l'acide acétique, fond à 235° . Cette dibenzoylhydrazine, traitée par le sulfate de diméthyle, en présence de potasse caustique, conduit à la dibenzoyldiméthylhydrazine ($F = 83^\circ$). Cette dernière est ensuite débenzoylée par chauffage à reflux avec l'acide chlorhydrique concentré. Après avoir séparé l'acide benzoïque par filtration ou par extraction avec un mélange d'éther et de benzène, on obtient une solution aqueuse du chlorhydrate de diméthylhydrazine symétrique. La diméthylhydrazine est obtenue à l'état de base en utilisant le procédé décrit pour la monométhylhydrazine : la solution concentrée du dichlorhydrate est versée goutte à goutte sur de la soude en pastilles. Le mélange de base et d'eau distille aux environs de 80° . La solution obtenue, titrée par l'acide chlorhydrique normal en présence de bleu de bromophénol, renferme 76 % de diméthylhydrazine.

4° Diméthyl-hydrazine asymétrique $(CH_3)_2 - N - NH_2$.

Pour préparer ce composé, j'ai employé le procédé de Fischer (25) et Renouf (26), décrit dans *Organic Syntheses* (27).

L'addition de nitrite de sodium à une solution chlorhydrique de chlorhydrate de diméthylamine permet d'obtenir la nitroso-diméthylamine $(CH_3)_2 - N - NO$ $E_{b_{760}} = 149-150^\circ$. Cette nitrosodiméthylamine est réduite par la poudre de zinc et l'acide acétique dilué. La solution aqueuse, privée de l'excès de zinc par filtration, est alcalinisée par de la soude concentrée et la diméthylhydrazine est entraînée à la vapeur. Le distillat est acidifié par l'acide chlorhydrique et par évaporation, le chlorhydrate de diméthylhydrazine cristallise. La base est mise en liberté à la manière habituelle $E_{b_{760}} = 70^\circ$ environ.

La solution est titrée par l'acide chlorhydrique normal en présence de bleu de bromophénol. Les titres des solutions obtenues varient de 84 à 96 %.



COURBE IV.

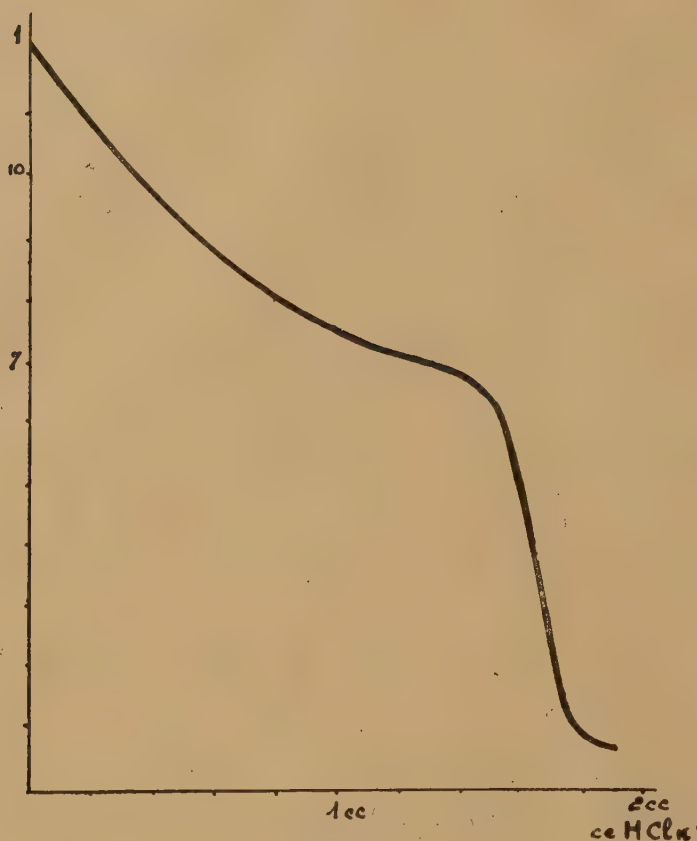
Courbe de titration de $(CH_3)_2-N-NH_2$.

Sol. n. de diméthylhydrazine asymétrique dans l'eau
2 cc. de sol. neutralisés par HCl n.

5° Diéthyl-hydrazine asymétrique $(C_2H_5)_2-N-NH_2$.

La méthode qui a servi à obtenir cette substance est identique à celle qui vient d'être décrite pour préparer la diméthylhydrazine asymétrique : préparation de la nitrosodiéthylamine $Eb_{765} = 171-172^\circ$ et réduction par $Zn + CH_3CO_2H$.

La base distille vers 95° (28). Titre de la solution : 92 %.



COURBE V.
 Courbe de titration de $(C_2H_5)_2-N-NH_2$
 Sol. n (environ) de diéthylhydrazine asymétrique dans l'eau,
 2 cc. de sol. neutralisés par HCl n.

6° **Triéthylhydrazine** $(C_2H_5)_2-N-NH-C_2H_5$.

La triéthylhydrazine a été préparée en suivant les indications de Otto Westphal (29). Toutefois j'ai remplacé le chlorure d'éthyle employé par cet auteur par le bromure d'éthyle plus facilement maniable. 200 gr. de bromure d'éthyle et 50 gr. de solution d'hydrate d'hydrazine à 50 % sont additionnés de 150 cc. d'alcool de manière à avoir une solution homogène. Ce mélange est chauffé en tube scellé à 150° pendant 15 heures. Il se forme alors deux couches ; la couche supérieure est décantée et la couche inférieure est additionnée de lessive de soude con-

centrée. Une huile se sépare et l'on épuise le tout avec de l'éther. Après avoir séché la solution étherée sur du sulfate de sodium, on évapore l'éther et on fractionne le résidu à la pression ordinaire.

On recueille ainsi : 14 gr. d'un mélange d'hydrate d'hydrazine et de mono-éthylhydrazine qui passe de 60° à 105° sous 755 mm.; puis 6 gr. de diéthylhydrazine impure distillant de 105° à 117° sous 755 mm. ; enfin 17 gr. de triéthylhydrazine : $E_{b_{755}} = 117-120^{\circ}$.

7° Essais de préparation de la triméthyl-hydrazine $(CH_3)_2 - N - NH - CH_3$.

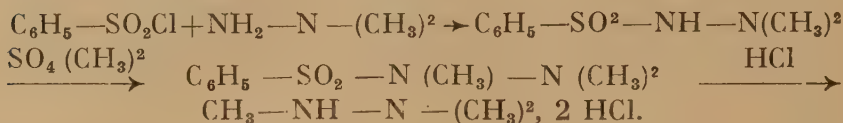
Bien que O. Westphal (29) ait préparé de nombreuses alcoylhydrazines, il n'a jamais décrit la triméthylhydrazine. D'autre part, Klages (30) dans un mémoire concernant la préparation d'hydrazines substituées, relate les travaux de Harries et Haga (31) qui, par action de CH_3I sur l'hydrazine, ont bien obtenu $NH_2 - NHCH_3$, $NH_2 - N(CH_3)_2$ et $NH_2 - N(CH_3)_3I$, mais n'ont pu isoler $CH_3NH - NHCH_3$ ni $(CH_3)_2 - N - NH - CH_3$. Cependant Frank dans sa thèse (v. Wieland et Frank (32)), en faisant agir l'iodure de méthyle sur le dérivé dimagnésien du diazométhane en tube scellé, a obtenu, avec un rendement de 10 %, un mélange de tri- et de tétra-méthylhydrazines. En effet, en traitant le produit de la réaction par l'acide picrique, il a obtenu un mélange de picrate d'hydrazométhane et de picrate de triméthylhydrazine encore inconnu.

J'ai moi-même tenté de préparer cette triméthylhydrazine, jusqu'ici non décrite, par deux méthodes différentes ; l'une et l'autre ne m'ont donné que des résultats négatifs. Ces essais ont été les suivants.

A. — En appliquant un procédé analogue à celui que Thiele (21) a décrit pour l'obtention de la monométhylhydrazine, j'ai fait réagir le benzaldéhyde sur la diméthylhydrazine asymétrique, puis j'ai traité l'hydrazone obtenue $(CH_3)_2 - N - N = CH - C_6H_5$ par du sulfate de méthyle en solution benzénique anhydre. La décomposition par l'eau du produit formé aurait dû fournir le sulfate de triméthylhydrazine : mais la solution du sel, traitée par de la soude en excès, ne m'a donné qu'une solution

aqueuse très diluée de diméthylhydrazine contenant peut-être un peu de triméthylhydrazine.

B. — J'avais pensé que la méthylation de la diméthylhydrazine asymétrique aurait pu donner la triméthylhydrazine par la suite des réactions suivantes :



En versant peu à peu le chlorure de benzène sulfonyle (70 gr.) dans la diméthylhydrazine (50 gr.), la réaction est violente et il se forme une masse cristalline. Après refroidissement on dilue par de l'alcool absolu et on isole par filtration 30 gr. de N-benzènesulfonyle - N'-diméthylhydrazine qui, recristallisé dans l'alcool dilué, fond à 59-60°. Mis en suspension dans de l'alcool absolu, ce composé est additionné d'éthylate de sodium ; il se forme alors un dérivé sodé, l'hydrogène restant sur l'azote étant un hydrogène acide ; puis le tout est chauffé au bain-marie bouillant pendant trois heures en présence de sulfate de méthyle. Après évaporation de l'alcool, le résidu est lavé avec de la soude, pour enlever toute trace de produit non méthylé, et extrait à l'éther. La solution étherée est séchée sur du sulfate de sodium, puis l'éther est chassé. On obtient ainsi un résidu qui est la N-benzène-sulfonyle N-méthyl N' diméthylhydrazine.

Ce produit est extrêmement stable et même un chauffage en présence d'acide chlorhydrique concentré en tube scellé à 190° pendant 20 heures n'a pu provoquer sa coupure en acide benzène sulfonique et en triméthylhydrazine.

Un chauffage prolongé avec de la potasse en milieu alcool benzylique ne m'a pas donné de meilleurs résultats et j'ai dû abandonner cette préparation.

CHAPITRE I

Préparation des hydroxyalcoylhydrazines de la série grasse.

A. — Hydroxylhydrazines correspondant aux aminoalcools utilisés comme anesthésiques.

B. — Hydroxyhydrazines du type de la choline.

Pour obtenir la plupart des hydroxyalcoylhydrazines décrites dans ce présent travail, j'ai employé la méthode utilisée par Gabriel pour la préparation de la *N*- β -hydroxyéthylhydrazine (17) ; action de l'hydrate d'hydrazine sur l'oxyde d'éthylène. Cette méthode, étendue à d'autres oxydes d'éthylène et aux hydrazines substituées, m'a conduite à une série d'hydroxyalcoylhydrazines où la fonction alcool et la fonction hydrazine sont en α l'une par rapport à l'autre.

I. — HYDROXYÉTHYLALCOYLHYDRAZINES

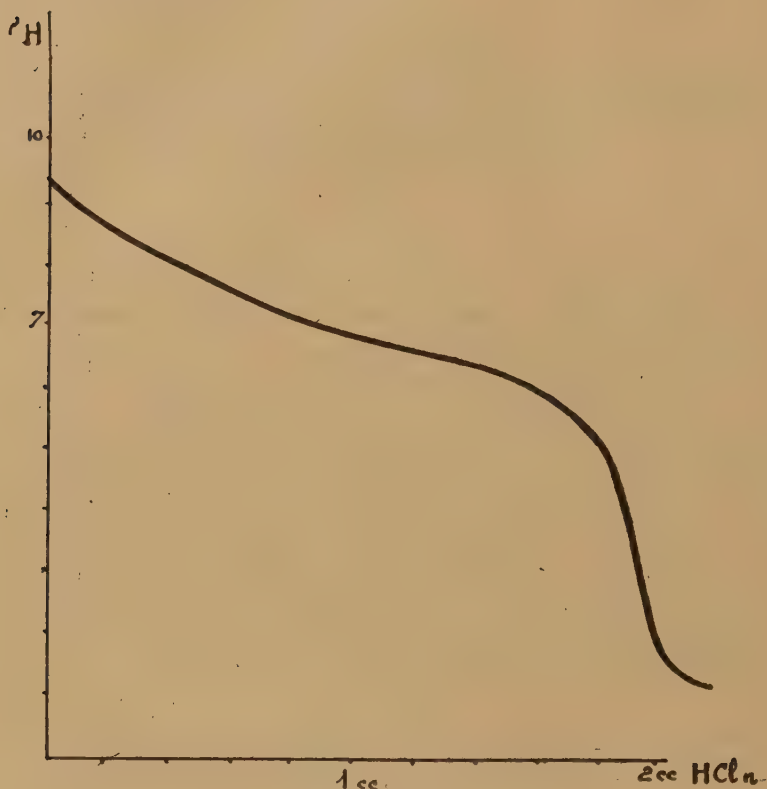
1° Le terme le plus simple est la *N*- β -hydroxyéthylhydrazine $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{NH}_2$, préparée par Gabriel en 1914 (17), puis par Plissov (18) par action de 4 mol. d'hydrate d'hydrazine en solution à 50 % sur 1 mol. d'oxyde d'éthylène. Il suffit de mélanger les deux produits dans un ballon surmonté d'un réfrigérant formé d'un serpentín entouré de glace. Il se produit un échauffement spontané ; après avoir laissé en contact pendant plusieurs heures, on distille dans le vide. On récupère d'abord l'excès de la solution d'hydrate d'hydrazine, puis la *N*- β -hydroxyéthylhydrazine distille entre 138° et 143° sous 20 mm. Rendement 58 %

Le dosage a été fait au moyen d'acide chlorhydrique nor-

mal en présence de rouge Congo ou de [bleu de bromophénol.

PM = 76 Subst. 0,504 gr. HCl N Calc. 6,6 cc. Tr. 6,6 cc..

Courbe de titration



COURBE VI.

Courbe de titration de $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{NH}_2$.

Sol. n d'hydroxyéthylhydrazine 1 cc. 9 neutralisé par HCl n.

Cette courbe a la même allure que celle des alcoylhydrazines.

Une faible portion de queue distille entre 145° et 180° ; elle est constituée en grande partie par le N-N bis (β -hydroxyéthyl) hydrazine $(\text{CH}_2\text{OH} - \text{CH}_2)^2 - \text{N} - \text{NH}_2$ (18).

Dans le ballon à distiller, il reste une huile neutre formée d'oxyde d'éthylène polymérisé.

La N- β -hydroxyéthylhydrazine est un liquide incolore, très visqueux, miscible à l'eau, soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther. Son odeur basique et sa saveur amère sont les mêmes que

celles de toutes les hydroxyhydrazines. Il est à remarquer que les dérivés de l'hydrazine elle-même sont très visqueux, alors que ceux des alcoylhydrazines sont des liquides fluides.

Réfraction moléculaire.

$$M = 76 \quad n_D^{23} = 1,4885 \quad d^{23} = 1,123$$

$$RM = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \times \frac{M}{d} = 19,515$$

Pour le calcul de la réfraction moléculaire, je n'ai trouvé dans la littérature que très peu de renseignements sur la valeur de la réfraction atomique de l'azote dans la molécule d'hydrazine.

Cependant Brühl (33) donne à la réfraction moléculaire de l'hydrazine $H_2N - NH_2$ la valeur 8,867, ce qui permet par le calcul d'attribuer à N (dans $\begin{smallmatrix} >N \\ & \backslash \\ & N < \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} <H \\ & / \\ & H \end{smallmatrix}$) le chiffre 2,23.

Pour $H_2N - N(CH_3)_2$, Brühl (33) indique une réfraction moléculaire de 18,68 ; en soustrayant de ce chiffre les valeurs connues pour $(CH_3)_2$, H_2 et ($\begin{smallmatrix} >N \\ & \backslash \\ & N < \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} <H \\ & / \\ & H \end{smallmatrix}$) il reste pour ($\begin{smallmatrix} >N \\ & \backslash \\ & N < \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} <R \\ & / \\ & R \end{smallmatrix}$) la valeur 2,81.

Enfin Knorr et Köhler (34) ont donné pour la réfraction moléculaire de la diméthylhydrazine symétrique $CH_3 - NH - NH - CH_3$, la valeur 18,38. Il reste alors pour ($\begin{smallmatrix} >N \\ & \backslash \\ & N < \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} <H \\ & / \\ & R \end{smallmatrix}$) la valeur 2,37.

Les valeurs calculées pour les réfractions moléculaires données dans ce travail l'ont été d'après les valeurs suivantes :

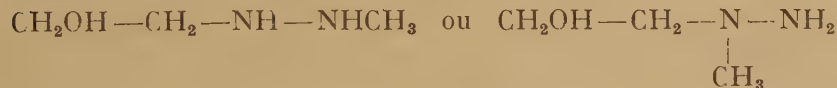
N — hydrazinique secondaire 2,23

N — hydrazinique primaire 2,37

N — hydrazinique tertiaire 2,81.

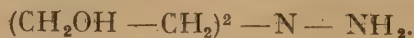
Pour $CH_2OH - CH_2 - NH - NH_2$, la réfraction moléculaire calculée est donc : 19,671.

2° L'action de la monométhylhydrazine sur l'oxyde d'éthylène pouvait donner deux isomères :

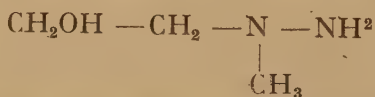


suivant que la chaîne carbonée se fixe sur l'azote porteur du radical méthyle ou sur l'azote primaire. Plissov (18) a donné au produit

obtenu par action de deux molécules d'hydrazine sur une molécule de chlorhydrine du glycol, la formule suivante :



Il signale les propriétés réductrices de son produit vis-à-vis de la liqueur de Fehling, mais la diméthylhydrazine symétrique $\text{CH}_3\text{NH} - \text{NH} - \text{CH}_3$ réduit la liqueur de Fehling à froid tout comme la diméthylhydrazine asymétrique, et ceci ne me paraît pas être une preuve en faveur de l'une des deux formules possibles. Le produit de la condensation de la monométhylhydrazine avec l'oxyde d'éthylène réduit la liqueur de Fehling à froid, il se combine avec échauffement avec le benzaldéhyde mais sans donner de composé cristallisé ; et comme la diméthylhydrazine symétrique réagit de la même façon avec les aldéhydes, on ne peut rien conclure de ce fait. Cependant, en faisant réagir sur la β -hydroxyéthylméthylhydrazine obtenue le chlorure de benzènesulfonyl, il se sépare un produit soluble dans la soude ; cette propriété caractéristique des sulfamides primaires conduit à penser que la formule la plus probable est donc :



ou *N*- β -hydroxyéthyl *N*-méthylhydrazine : (voir note page 32).

22 gr. d'oxyde d'éthylène sont laissés en contact à la température ordinaire, pendant plusieurs heures, avec 90 cc. d'une solution à 30 % (soit un léger excès) de monométhylhydrazine. Par distillation, on sépare 68 gr. de portion de tête constituée par de la méthylhydrazine n'ayant pas réagi, puis 16 gr. d'hydroxyéthylméthylhydrazine passant vers 110° sous 43 mm. ; enfin une très faible portion de queue sans point d'ébullition fixe. Il reste dans le ballon de l'oxyde d'éthylène polymérisé. L'hydroxyéthylméthylhydrazine ainsi obtenue, redistillée, bout à 95° sous 22mm. C'est un liquide incolore, beaucoup plus fluide que le précédent, soluble dans l'eau, dans l'alcool, insoluble dans l'éther. Rendement = 44 %.

Dosage : PM = 90. Subst. 0,532 gr. HClN Calc. 5,9 cc. Tr. 5,6 cc.

(indicateur = bleu de bromophénol).

Réfraction moléculaire :

$$M = 90 \quad n_D^{20} = 1,466 \quad d^{20} = 1,1018.$$

$$RM = 24,486. \text{ Calc. } 24,819.$$

Par le même procédé j'ai préparé :

3° *N* β -hydroxyéthyl *N* — *N'* diméthylhydrazine



Obtenu comme le produit précédent. ce corps bout à 90-95° sous 23 mm. Rendement : 33 %.

Il reste dans le ballon à distiller une assez forte proportion d'oxyde d'éthylène polymérisé. La base obtenue est fluide, incolore, miscible à l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther. Son odeur et sa saveur sont celles qui caractérisent toute la série.

Dosage PM = 104 Subst. 0,702 gr. HCl N Calc. 6,76 cc.

Tr. 6,70 cc.

(Indicateur : bleu de bromophénol).

Réfraction moléculaire :

$$M = 104 \quad n_D^{20} = 1,452 \quad d^{22} = 0,962.$$

$$RM = 29,164 \text{ Calc. } 29,577.$$

4° *N* β - hydroxyéthyl *N'* diméthylhydrazine.



Ce corps s'obtient de la même manière que les précédents. On laisse en contact, pendant une nuit, à la température ordinaire, dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à glace, un mélange d'une mol. d'oxyde d'éthylène (44 gr.) et de 2 mol. (120 gr.) de diméthylhydrazine asymétrique.

De même que dans les autres cas on fractionne directement le mélange, on obtient d'abord 20 gr. d'une portion de tête bouillant au-dessous de 80° sous 32 mm., formée de diméthylhydrazine récupérée et d'eau ; puis, de 80° à 85° sous 22 mm., la *N* β -hydroxyéthyl *N'* diméthylhydrazine. Rendement : 52 %.

Dosage (Par HCl N en présence de rouge Congo ou de bleu de bromophénol).

PM = 104. Subst. 0,278 gr. HCl N Calc. 2,67 cc. Tr. 2,60 cc.

Réfraction moléculaire :

$$M = 104 \quad n_D^{20} = 1,423 \quad d_D^{20} = 0,908.$$

$$RM = 29,166. \text{ Calc. } 29,579.$$

Par action de l'iodure de méthyle sur la base en solution alcoolique, on obtient un iodométhylate qui, recristallisé dans l'alcool, fond à 243°-244°.

Un dosage a donné pour l'iode des valeurs correspondant à la formule $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{CH}_3)^2 \text{I} - \text{N}(\text{CH}_3)^3 \text{I}$.

Iode % = Trouvé 63, 4 %. Calc. 63,1 %.

5° *N* β-hydroxyéthyl *N'* diéthylhydrazine.



Eb_{18mm} = 80-85°. Rendement : 33 %.

Liquide fluide, miscible à l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther.

Dosage :

PM = 132 Subst. 0,282 gr. HCl N Calc. 2,12 cc. Tr. 2,10 cc.
(Indicateur : bleu de bromophénol).

Réfraction moléculaire :

M = 132 $n_D^{20} = 1,431$ $d^{20} = 0,880$.

RM = 38,477 Calc. 38, 813.

6° *N* β-hydroxyéthyl *N*-éthyl *N'* diéthylhydrazine :



Alors que tous les dérivés précédents ont été préparés à froid, j'ai dû opérer à chaud pour obtenir cette hydrazine.

13 gr. d'oxyde d'éthylène et 30 gr. de triéthylhydrazine sont chauffés en tube scellé à 120° pendant 15 heures. Après refroidissement, on distille dans le vide. Eb_{25mm} = 110-120°. Rendement. 8 gr. Le corps obtenu est un liquide incolore, fluide, non miscible à l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther.

Dosage : PM = 160. Subst. 0,341 gr. HCl N calc. 2,1 cc. Tr. 2,00 cc.

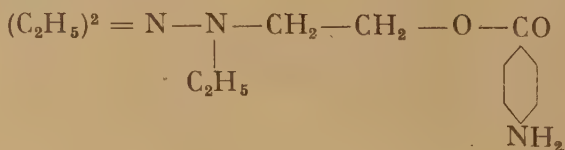
(Indicateur : bleu de bromophénol).

Réfraction moléculaire :

M = 160 $n_D^{22} = 1,462$ $d^{22} = 0,922$.

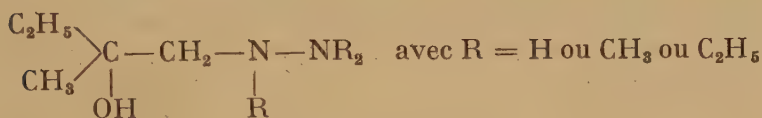
RM = 47,71. Calc. 48,489.

Dérivé *p*-aminobenzoylé :



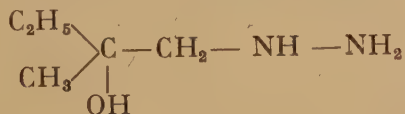
La N β -hydroxyéthyl N éthyl N'-diéthylhydrazine (6 gr.) est d'abord condensée avec le chlorure de *p*-nitrobenzoyle (7 gr.), en milieu benzénique. Le chlorhydrate du dérivé *p*-nitrobenzoylé est obtenu par évaporation du benzène. Il est réduit au moyen du chlorure stanneux et de l'acide chlorhydrique. La solution chlorhydrique est alcalinisée par la soude en excès jusqu'à dissolution complète du stannate de sodium. La base est extraite à l'éther. La solution étherée est séchée et l'éther est évaporé. La base n'est pas cristallisée. Le chlorhydrate a été préparé en neutralisant la base par l'acide chlorhydrique dilué.

II. — MÉTHYLHYDROXYBUTYL ALCOYLHYDRAZINES



Ces hydroxyhydrazines s'obtiennent par action des hydrazines sur le méthyl-1 éthyl 1-époxyéthane (oxyde d'éthylène de la Stovaine). Celui-ci est préparé en faisant agir de la lessive de soude à 36° Bé sur la chlorhydrine de la Stovaine (méthyléthyl-chlorométhyl-carbinol). Après une heure de chauffage au bain-marie, le méthyléthylépoxyéthane est extrait à l'éther ; la solution étherée est séchée sur sulfate de sodium et évaporée. L'oxyde d'éthylène distille de 80 à 82° sous 755 mm. (35).

1° N- β -méthyl β -hydroxybutylhydrazine :



Cette base a été obtenue en chauffant en tube scellé à 100° 1 mol. de méthyléthylépoxyéthane avec 4 mol. d'hydrazine hydratée en solution à 50 % pendant une heure, et en distillant dans le vide le produit de la réaction.

$\text{Eb}_{50\text{mm}} = 140^\circ\text{--}142^\circ$. Rendement 68 %. L'hydroxyhydrazine recueillie est un liquide incolore, visqueux, miscible à l'eau soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther.

Dosage (en présence de rouge Congo)

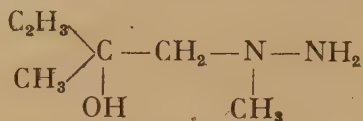
PM = 118. Subst. 0,490 gr. HCl N. Calc. 4,15 cc. Tr. 5,10 cc.

Réfraction moléculaire :

M = 118 $n_D^{25} = 1,471$ $d^{25} = 0,993$.

RM = 33,215. Calc. 33,615.

2° *N*-β-méthyl β-hydroxybutyl *N*-méthyl hydrazine.



Cette hydrazine se prépare d'une manière analogue à la précédente, mais en chauffant le méthyléthylépoxyéthane et la méthylhydrazine à 120° pendant 4 heures. Eb_{36mm} = 110-130°. Rendement 30 %.

Le produit est fluide, soluble dans l'alcool et dans l'éther ; sa solution aqueuse est légèrement trouble.

Dosage : PM = 132. Subst. 0,352 gr. HCl N. Calc. 2,66 cc. Tr. 2,50 cc.

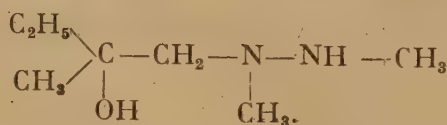
(Indicateur : bleu de bromophénol).

Réfraction moléculaire :

M = 132 $n_D^{25} = 1,450$ $d^{25} = 0,924$.

RM = 38,39. Cal. 38,673.

3° *N* (β-méthyl β-hydroxybutyl) *N*-méthyl *N'*-méthyl-hydrazine :



Cette hydroxyhydrazine a été obtenue par chauffage à 140° pendant une nuit d'un mélange d'une molécule de méthyléthylépoxyéthane avec 1 mol. de diméthylhydrazine symétrique. On purifie par deux distillations successives. Eb_{17mm} = 91-94°. Rendement : 34 %.

La base est une huile fluide, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther.

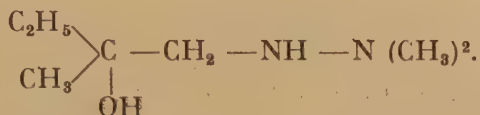
Dosage : PM = 146. Subst. 0,4055 gr. HCl N. Cal. 2,77 cc. Tr. 2,60 cc.

Réfraction moléculaire.

$$M = 146 \quad n_D^{21} = 1,446 \quad d^{21} = 0,905.$$

$$RM = 43,02 \quad \text{Calc. } 43,431.$$

4° *N* β-méthyl β-hydroxybutyl *N'* diméthylhydrazine :



C'est une huile fluide, préparée comme le corps précédent et bouillant à 75° sous 24 mm. Rendement 37 %. Insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther.

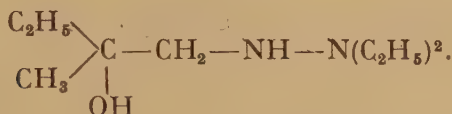
Dosage : PM = 146. Subst. 0,520 gr. HCl N Cal. 3,5 cc. Tr. 3,5 cc.

Réfraction moléculaire :

$$M = 146 \quad n_D^{21,5} = 1,444 \quad d^{21,5} = 0,899.$$

$$RM = 43,14. \text{ Calc. } 43,431.$$

5° *N* β-méthyl β-hydroxybutyl *N'* diéthylhydrazine.



Cette base a été préparée comme les précédentes.

Eb_{26mm} = 105°. Rendement : 30 %.

La base est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther.

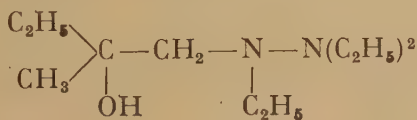
Dosage : PM = 174. Subst. 0,342 gr. HCl N. Calc. 1,96 cc. Tr. 2,00 cc.

Réfraction moléculaire :

$$M = 174 \quad n_D^{21} = 1,439 \quad d^{21} = 0,870.$$

$$RM = 52,606. \text{ Calc. } 52,667.$$

6° *N* β-méthyl β-hydroxybutyl *N* éthyl *N'* diéthylhydrazine :



J'ai préparé cette hydrazine en faisant agir en tube scellé à 140° pendant une nuit 1 mol. de triéthylhydrazine sur 1 mol. de méthyléthylépoxyéthane. $Eb_{13mm} = 100-105^{\circ}$.

Dosage : PM = 202. Subst. 0,225 gr. HCl N Calc. 1,11 cc. Tr. 1,10 cc.

Pour confirmer que la fixation du radical hydroxyalcoyl s'est bien faite sur l'azote secondaire, j'ai fait réagir ce produit sur le benzaldéhyde. La courbe d'absorption de l'hydrazone obtenue est très voisine de celle qu'on observe avec la diméthylhydrazone du benzaldéhyde et très différente de la courbe d'absorption du phényl 3-diméthyl 1-2-hydrazométhylène préparé par action du benzaldéhyde sur la diméthylhydrazine symétrique.

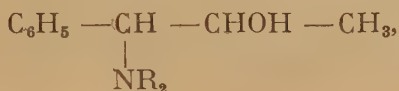
CHAPITRE II

Préparation des hydroxyalcoylhydrazines de la série aromatique.

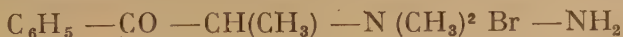
Les hydroxyalcoylhydrazines de la série aromatique ont été préparées par une méthode analogue à celle utilisée pour les hydrazines de la série grasse.

Dans le cas des β -phényl β -hydroxyéthylhydrazines et des β -phényl β -hydroxypropylhydrazines, la réaction est tout à fait normale.

Par analogie avec l'action des amines sur le phényl-1 méthyl-2 époxyéthane, qui donne naissance à des aminoalcools de formule :



où l'amine est en α par rapport au radical phényle j'ai pensé que l'hydrazine réagissant sur le phényl-1 méthyl-2 époxyéthane devait conduire aux α -phényl β -hydroxypropyl alcoylhydrazines et non aux hydroxyalcoylhydrazines du groupe de l'éphédrine. J'ai donc entrepris la préparation des α -phényl α -hydroxypropylhydrazines en utilisant la méthode employée industriellement pour l'obtention de l'éphédrine (36) : action de l'amine sur la bromopropiophénone et réduction catalytique de la cétone par l'hydrogène en présence de platine. Mais ici la fixation de la diméthylhydrazine sur la cétone bromée a donné naissance à :



et, après réduction catalytique, j'ai obtenu la N-méthyléphédrine. Il a donc fallu avoir recours à l'action des hydrazines sur la phénylpropanol-one (phénylacétylcarbinol) pour obtenir des

hydrazones qui, par réduction par l'amalgame de sodium, m'ont donné des hydroxyhydrazines.

Dans le cas des hydrazines correspondant à l'adrénaline, la préparation est analogue à celle des aminoalcools correspondants.

I. — β -Phényl β -Hydroxyéthylhydrazines.

Les hydroxyhydrazines du type :

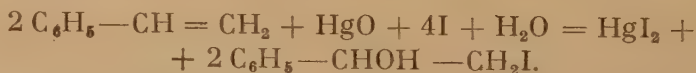


ont été obtenues par action des hydrazines sur le phénylépoxy-éthane (oxyde de styrolène).

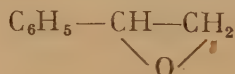
Le styrolène s'obtient par déshydratation de l'alcool β -phényléthylique (distillation sur la potasse caustique). On sépare l'eau du distillat par décantation ; celui-ci, séché, est distillé dans le vide. Le styrolène bout de 75° à 80° sous 45 mm. (37). Rendement : 81 %.

Le phénylépoxyéthane peut être obtenu à partir du styrolène par trois méthodes différentes.

a) La première consiste à préparer intermédiairement l'iodhydrine du phénylglycol obtenue en fixant l'iode sur le styrolène dans l'éther aqueux, et en opérant en présence d'oxyde jaune de mercure, suivant la réaction (38) :



L'iodhydrine, par agitation avec de la potasse caustique pulvérisée, est transformée en oxyde d'éthylène :



b) On peut encore préparer la chlorhydrine du phénylglycol par fixation de ClOH sur le styrolène au moyen de la chlorurée (39). Après traitement par la potasse dans l'alcool on obtient le phénylépoxyéthane.

c) Mais la méthode qui m'a donné les meilleurs résultats est celle décrite dans *Organic Syntheses* (40) (41) qui consiste à fixer directement l'oxygène sur la double liaison du styrolène par

action sur celui-ci de l'acide perbenzoïque en solution chloroformique. L'acide perbenzoïque est préparé par action du méthylate de sodium sur le peroxyde de benzoyle (42). Après 24 heures de repos à 0°, la solution chloroformique est lavée avec de la soude à 10 %, puis avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Le phénylépoxyéthane distille à 90°, sous 20 mm. Les rendements sont de 80 %.

Toutes les hydroxyhydrazines dérivant du phénylépoxyéthane ont été préparées par chauffage de celui-ci en tube scellé avec les hydrazines correspondantes.

1° *N* β-phényl β-hydroxyéthyl hydrazine :



Ce dérivé s'obtient par chauffage d'une mol. de phénylépoxyéthane avec 4 mol. d'hydrate d'hydrazine en tube scellé à 140° pendant 5 heures. Par rectification dans le vide, on isole d'abord une assez forte portion de tête formée d'hydrate d'hydrazine n'ayant pas réagi, puis l'hydroxyhydrazine distillant à 165° sous 4 mm., puis enfin une portion de queue distillant vers 215° sous 4 mm. Cette portion de queue, titrée par HCl N en présence de rouge Congo, paraît être le dérivé :



Dosage : PM = 512. Subst. 0,389 gr. HCl N. Calc. 0,76 cc. Tr. 0,70 cc.

La phénylhydroxyéthylhydrazine est obtenue avec un rendement de 29 %. C'est une huile très visqueuse, incolore, à odeur basique caractéristique. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther, comme d'ailleurs toutes les hydroxyhydrazines de la série aromatique.

Dosage : PM = 152. Subst. 0,615 gr. HCl N. Calc. 4,04 cc. Tr. 3,90 cc.

(Indicateur : rouge Congo).

Réfraction moléculaire :

$$M = 152 \quad n_D^{21} = 1,55 \quad d^{21} = 1,105.$$

$$\text{RM} = 43,821. \text{ Cal. } 43,868.$$

2° *N* β-phényl-β-hydroxyéthyl *N* méthylhydrazine :



Ce produit a été préparé en chauffant en tube scellé à 140° pendant 15 heures, 1 mol. de phénylépoxyéthane avec 1 mol. de monométhylhydrazine. Par distillation dans le vide on isole la phénylhydroxyéthylméthylhydrazine. $\text{Eb}_{18\text{mm}} = 165-170^\circ$.

Rendement : 50 %.

Dosage : PM = 166. Subst. 0,280 gr. HCl N. Calc. 1,68 cc. Tr. 1,55 cc.

(Indicateur : bleu de bromophénol).

Réfraction moléculaire :

$$M = 166 \quad n_D^{22} = 1,541 \quad d^{22} = 1,071.$$

$$\text{RM} = 48,752. \text{ Calc. } 48,926.$$

Les conditions de préparation des trois dérivés suivants sont identiques à celles décrites pour le corps précédent.

3° *N*-β phényl β-hydroxyéthyl *N*-méthyl *N'*-méthylhydrazine :



Distillé dans le vide, ce produit bout à 154-156° sous 18 mm. Rendement : 48 %.

Dosage : PM = 180. Subst. 0,932 gr. HCl N. Calc. 5,17 cc. Tr. 5,00 cc.

Réfraction moléculaire :

$$M = 180 \quad n_D^{22} = 1,529 \quad d^{22} = 1,041.$$

$$\text{RM} = 53,328. \text{ Calc. } 53,684.$$

4° *N* β-phényl β-hydroxyéthyl *N'*-diméthylhydrazine :



$$\text{Eb}_{5\text{mm}} = 105-110^\circ \quad \text{Eb}_{17\text{mm}} = 137-140^\circ. \text{ Rendement : } 23 \%$$

Les mauvais rendements paraissent être dus au traitement que j'ai fait subir à cette hydroxyhydrazine pour l'isoler à l'état pur. En effet, j'ai traité le produit de la réaction par l'acide chlorhydrique dilué pour isoler les produits neutres, puis dans la solution chlorhydrique aqueuse, j'ai précipité la base par la soude ; mais ces différents traitements paraissent avoir, en partie, dé-

composé l'hydroxyhydrazine cherchée et, dans les autres cas, j'ai directement distillé le produit.

Dosage : PM = 180. Subst. 0,365 gr. HCl N Calc. 2,02 cc. Tr. 2,00 cc.

(Indicateur rouge Congo).

Réfraction moléculaire :

M = 180 $n_D^{20} = 1,525$ $d^{20} = 1,02$.

RM = 54,08. Calc. 53,684.

5° N β -phényl β -hydroxyéthyl N'-diéthyl hydrazine :



Eb_{30mm} = 155-158°. Rendement : 38 %.

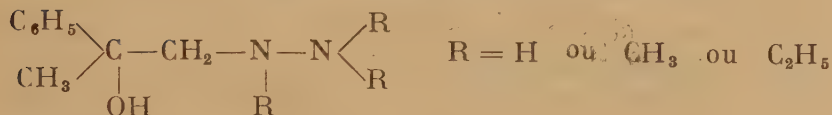
Dosage : PM = 208. Subst. 0,428 gr. HCl N Calc. 2,05 cc. Tr. 2,05 cc.

Réfraction moléculaire :

M = 208 $n_D^{25} = 1,510$ $d^{25} = 0,989$.

RM = 62,90. Calc. 62,92.

II. — β -Phényl β -Hydroxypropylhydrazines.



La matière première est ici le phényl-1 méthyl-1 époxyéthane (oxyde d' α -méthylstyrolène), que nous avons obtenu par deux procédés différents.

a) Dans le premier cas, à partir du phényldiméthylcarbinol préparé par l'action du bromure de phénylmagnésium sur l'acétone anhydre. Cet alcool tertiaire bout à 112-115° sous 18 mm. Les rendements sont de 65 %. La déshydratation de l'alcool, par passage à 400° sur de la porosite (43) conduit à l' α -méthylstyrolène. Eb_{30mm} = 80-85°. Rendement : 90 %.

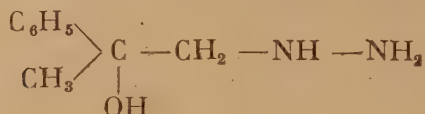
Le carbure éthylénique est transformé en phényl-1 méthyl-1 époxyéthane par fixation d'oxygène au moyen de l'acide perbenzoïque (42). L'oxyde d'éthylène bout à 88-92° sous 30 mm. Les rendements sont de 88 %.

b) La deuxième méthode conduit au phényl-1 méthyl-1

époxyéthane à partir du phénylméthyl-chlorométhyl-carbinol. Cet alcool est préparé par action du bromure de phénylmagnésium sur la chloracétone. Sans distiller on traite par la soude et on obtient l'oxyde d' α -méthylstyrolène.

$Eb_{30mm} = 88-92^\circ$. Rendement : 42 %.

1° *N*- β -phényl β -hydroxypropyl hydrazine :



Ce produit a été préparé en chauffant en tube scellé à 160° , pendant 15 heures, 1 mol. de phényl-1 méthyl-1 époxyéthane et 4 mol. d'hydrate d'hydrazine (la solution employée était à 50 %). Après distillation on recueille l'alcoyl-hydroxyhydrazine.

$Eb_{8mm} = 170-175^\circ$. Rendement : 33 %.

Dosage : PM = 166. Subst. 0,400 gr. HCl N. Calc. 2,41 cc.
Tr. 2,40 cc.

(Indicateur : bleu de bromophénol).

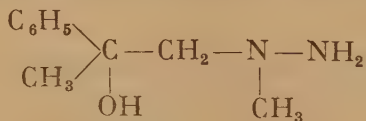
Réfraction moléculaire :

M = 166 $n_D^{22} = 1,551$ $d^{22} = 1,092$.

RM = 48,509. Calc. 48,486.

Dosage d'azote (Kjeldahl) N % : calculé 16,85. Trouvé 16,69.

2° *N* β -phényl β -hydroxypropyl *N*-méthylhydrazine.



Ce produit, comme les suivants, a été préparé par chauffage en tube scellé à 160° , pendant 15 heures, d'une mol. de phényl-1 méthyl-1 époxyéthane, avec 1,5 mol. de *N*-méthylhydrazine. Il distille de 160 à 162 sous 8 mm.

Rendement : 35 %.

Dosage : PM = 180. Subst. 0,297 gr. HCl N. Calc. 1,65 cc.
Tr. 1,55 cc.

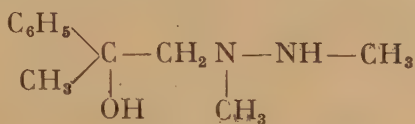
(Indicateur : bleu de bromophénol).

Réfraction moléculaire :

$$M = 180 \quad n_D^{20} = 1,529 \quad d^{20} = 1,037.$$

$$RM = 53,53. \text{ Calc. } 55,544.$$

3° *N*-β-phényl β-hydroxypropyl *N*-méthyl *N'* méthyl-hydrazine.



$$\text{Eb}_{7\text{mm}} = 149-151. \text{ Rendement : } 65 \, \%. \text{}$$

$$\text{Dosage : PM} = 194 \text{ Subst. } 0,682 \text{ gr. HCl N. Calc. } 3,51 \text{ cc.}$$

$$\text{Tr. } 3,50 \text{ cc.}$$

(Indicateur : bleu de bromophénol).

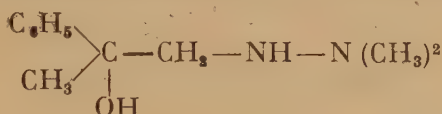
Réfraction moléculaire :

$$M = 194 \quad n_D^{20} = 1,521 \quad d^{20} = 1,016.$$

$$RM = 58,143. \text{ Calc. } 58,302.$$

$$\text{Dosage d'azote (Kjeldahl) N } \% : \text{ calculé } 14,42. \text{ Trouvé } 13,98.$$

4° *N*-β-phényl β-hydroxypropyl *N'*-diméthylhydrazine :



$$\text{Eb}_{30\text{mm}} = 134-136^\circ. \text{ Rendement } 33 \, \%. \text{}$$

$$\text{Dosage : PM} = 194. \text{ Subst. } 0,2785 \text{ gr. HCl N. Calc. } 1,43 \text{ cc.}$$

$$\text{Tr. } 1,50 \text{ cc.}$$

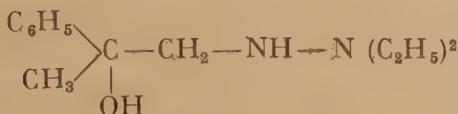
$$\text{Chlorhydrate F} = 159^\circ.$$

Réfraction moléculaire :

$$M = 194 \quad n_D^{20} = 1,513 \quad d^{20} = 0,995.$$

$$RM = 58,603. \text{ Calc. } 58,302.$$

5° *N*-β-phényl β-hydroxypropyl *N'*-diéthylhydrazine :



$Eb_{35mm} = 153-156^\circ$. Rendement : 40 %.

Dosage : PM = 222. Subst. 0,297 gr. HCl N. Calc. 1,33. Tr. 1,35.

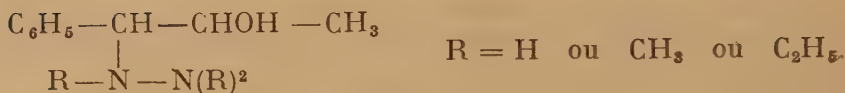
(Indicateur : bleu de bromophénol).

Réfraction moléculaire :

$M = 222$ $n_D^{25} = 1,503$ $d^{25} = 0,975$.

RM = 67,31. Calc. 67,532.

III. — α -Phényl β -Hydroxypropylhydrazines.



Le phényléthylcarbinol (44) qui sert de matière première pour la préparation des hydroxyhydrazines de cette série, a été préparé par action du bromure d'éthylmagnésium sur le bensaldéhyde. Il bout à $113-114^\circ$ sous 12 mm. Les rendements sont de 80 %.

La déshydratation a été faite comme dans le cas du phényldiméthylcarbinol, par passage sur la porosite à 400° (43). On obtient le propénylbenzène ou β -méthyl-styrolène :



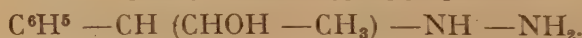
$Eb_{35mm} = 75-80^\circ$. Rendement : 65 %.

Pour s'assurer que la déshydratation est complète on peut faire un dosage approximatif de la double liaison en faisant couler dans une quantité pesée de carbure éthylénique, une solution titrée de brome dans le tétrachlorure de carbone jusqu'à coloration persistante.

Ex. : Subst. = 0,887 gr. Br. cc. Calc. 7,8 cc. Tr. 7,5 cc.

Le propénylbenzène est transformé en oxyde d'éthylène au moyen de l'acide perbenzoïque (42). L'oxyde bout à $98-102^\circ$ sous 25 mm. Les rendements sont bons : 84 %.

1° N α -phényl β -hydroxypropylhydrazine.



Il suffit de chauffer en tube scellé à 160° pendant 15 heures un mélange d'une mol. de phényl-1 méthyl-2 époxyéthane avec

4 mol. d'hydrate d'hydrazine (La solution employée ici était à 80 %).

Eb_{13mm} = 175-180°. Rendement 40 %.

Dosage : PM = 166. Subst. 0,232 gr. HCl N. Calc. 1,39 cc.

Tr. 1,32 cc.

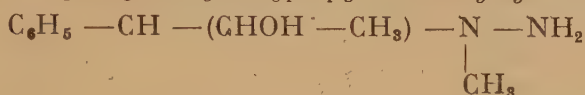
(Indicateur : rouge Congo).

Réfraction moléculaire :

M = 166 n_D^{25} 1,549 d^{25} = 1,088.

RM = 48,532. Calc. 48,486.

2° *N-α-phényl β-hydroxypropyl N-méthylhydrazine.*



Cette hydroxyhydrazine, ainsi que les trois suivantes, s'obtiennent en chauffant en tube scellé à 160° pendant 15 heures, 1 mol. de phényl-1 méthyl-2 époxyéthane avec 1 à 1,5 mol. de l'hydrazine alcoylée correspondante.

Eb_{6mm} = 135-140°. Rendement : 41 %.

Dosage : PM = 180. Subst. 0,300 gr. HCl N. Calc. 1,66 cc.

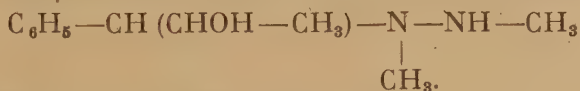
Tr. 1,55 cc.

Réfraction moléculaire.

M = 180 n_D^{25} = 1,527 d^{25} = 1,028.

RM = 53,83. Calc. 53,544.

3° *N-α-phényl β-hydroxypropyl N-méthyl N'-méthylhydrazine.*



Eb_{15mm} = 155-160°. Rendement : 40 %.

Dosage : PM = 194. Subst. 0,360gr. HCl N Calc. 1,83 cc.

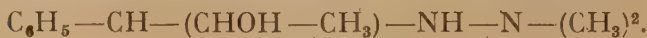
Tr. 1,85 cc.

Réfraction moléculaire :

M = 194 n_D^{25} = 1,528 d^{25} = 1,027.

RM = 58,163. Calc. 58,302.

4° *N* α-phényl β-hydroxypropyl *N'*-diméthylhydrazine :



Eb_{26mm} = 145-148°. Rendement : 52,5 %.

Dosage : PM = 194. Subst. 0,421 gr. HCl N. Calc. 2,17 cc.

Tr. 1,96 cc.

Chlorhydrate : F = 188-189°.

Réfraction moléculaire :

M = 194 $n_D^{25} = 1,524$ $d^{25} = 1,011$.

RM = 58,713. Calc. 58,302.

5° *N* α-phényl β-hydroxypropyl *N'*-diéthylhydrazine :



Eb_{4mm} = 130-135°. Rendement : 50 %.

Dosage : PM = 222. Subst. 0,629 gr. HCl N. Calc. 2,83 cc.

Tr. 2,80 cc.

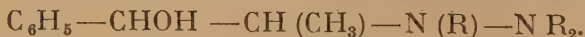
(Indicateur : rouge Congo).

Réfraction moléculaire :

M = 222 $n_D^{25} = 1,522$ $d^{25} 0,997$.

RM = 67,91. Calc. 67,532.

IV. — *N* α-Méthyl β-Phényl β-Hydroxyéthylhydrazines



1° *N* α-méthyl β-phényl β-hydroxyéthyl *N'*-diméthylhydrazine :

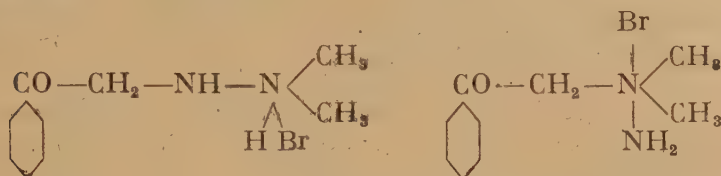


L'éphédrine, qui est le méthylaminoalcool correspondant, se prépare par action de la méthylamine sur la bromopropiophénone et par réduction catalytique de l'aminocétone ainsi obtenue (36). Il paraissait donc très simple de faire réagir d'une manière analogue la diméthylhydrazine asymétrique sur la cétone bromée.

La bromopropiophénone a été préparée par bromuration directe de la propiophénone en solution dans le benzène. Elle bout de 138 à 140° sous 18 mm. Les rendements sont à peu près quantitatifs. La réaction de la diméthylhydrazine asymétrique

sur la bromopropiophénone a été faite à froid en milieu benzénique. La masse cristalline obtenue est essorée et lavée au benzène. Elle a été recristallisée dans un mélange d'alcool absolu et d'acétone. Le dosage de brome a donné pour résultat 29,3 % de brome; le dosage d'azote, par la méthode de Kjeldalh : 10 % d'azote.

Ces résultats pouvaient correspondre à l'une ou l'autre des formules :



La réduction de la fonction cétone en fonction alcool a été faite catalytiquement par l'hydrogène en présence de platine. J'ai employé le platine préparé de la façon suivante (45) : le chloroplatinate de potassium est chauffé avec du nitrate de sodium pendant 30 minutes à 500°, environ. Après refroidissement les nitrates sont dissous dans l'eau et l'oxyde de platine est lavé par décantation, puis sur filtre, jusqu'à ce que l'eau de lavage ne contienne plus de nitrate.

La réduction se fait à la pression et à la température ordinaires. J'ai opéré sur un dixième de molécule de cétohydrazine, soit 27 gr., et en employant comme catalyseur 0,5 gr. d'oxyde de platine. Dans un flacon à trois tubulures, on introduit d'abord la solution aqueuse de l'hydrazino-cétone, neutralisée par 1/10^e de mol. d'acide bromhydrique ; après avoir chassé l'air par un courant d'azote, on ajoute l'oxyde de platine et on remplit le flacon avec de l'hydrogène. L'absorption d'hydrogène aurait dû être de 1/10^e de molécule, soit 2.300 cc. + 110 cc. nécessaires pour réduire PtO² en Pt. En tout : 2.410 cc. La réduction a été très rapide et en moins de trois heures 4.850 cc. d'hydrogène ont été absorbés, soit le double de la quantité calculée. A ce moment l'absorption a cessé. La solution était alors très alcaline au tournesol et sentait fortement l'ammoniaque ; une huile s'était séparée. Après filtration du platine, cette huile a cristallisé. Essorée, séchée dans le vide, et recristallisée dans l'éther de pétrole, la base ainsi isolée fond à 63-64°.

Dosage : Subst. 0,111 gr. HCl N/10 = 6,3 cc.

Chlorhydrate : Cl % = 16,7 N/% = 8,59.

Ces résultats m'ont conduite à penser que la base obtenue par réduction de l'hydrazinocétone pouvait être la N-méthyléphédrine. En effet, la quantité d'acide chlorhydrique décinormal, calculé pour neutraliser 0,111 gr. de N-méthyléphédrine est de 6,2 cc. Le dosage d'azote donne 8,3 % d'azote et le chlorhydrate de méthyléphédrine renferme 16,5 % de chlore.

J'ai donc préparé plusieurs sels afin de comparer leurs points de fusion avec ceux des sels de la N-méthyléphédrine et j'ai constaté qu'ils étaient identiques.

	Base obtenue dans la réduction	N-méthyléphédrine
	F =	F =
Chloroplatinate	205°	198°
Chloraurate	140°	137°
Base	63°-64°	63°-64°
Chlorhydrate	203°-204°	205°
Picrate	124°	124°
Iodométhylate	226°	225°

Afin d'établir si la réduction s'effectuait d'abord sur la fonction cétonique ou sur le groupe hydrazine, j'ai fait la réduction en deux temps, c'est-à-dire que je l'ai arrêtée quand la quantité calculée d'hydrogène était absorbée et j'ai isolé le produit ainsi formé afin de voir si la réduction de la cétone en alcool précédait ou suivait la coupure de la fonction hydrazine. J'ai donc recommencé l'expérience précédente en arrêtant la réduction quand 2.400 cc. d'hydrogène ont été absorbés. Après filtration du platine, l'huile surnageante cristallise. On l'extrait à l'éther. La solution étherée, séchée sur du sulfate de sodium, est évaporée et le résidu de l'évaporation de l'éther est distillé. $Eb_{4,2mm} = 108-111^{\circ}$. $Eb_{26mm} = 138-139^{\circ}$.

Dosages : Subst. = 0,178 gr. HCl N/10 = 10 cc.

(Indic. tournesol).

Dosage d'azote dans la base (Kjeldahl) N % = 7,9.

Réfraction moléculaire :

$$n_D^{25} = 1,5210 \quad d^{25} = 1,0066.$$

Analyse élémentaire :

$$C \% = 74,66 \quad H \% = 8,3.$$

Le chlorhydrate, recristallisé dans l'alcool, renferme 16,9 % de chlore.

Les analyses et les chiffres obtenus pour la réfraction moléculaire de ce produit correspondent à la constitution de la N-méthyléphédronne pour laquelle les dosages donnent les chiffres suivants :

Subst. 0,178 gr. HCl N/10. Calc. 10,05 cc.

N % = 7,9.

Réfraction moléculaire :

Pour M = 177 la réfraction moléculaire de la base obtenue = 53,542.

Calculé pour la N-méthyléphédronne 53,348.

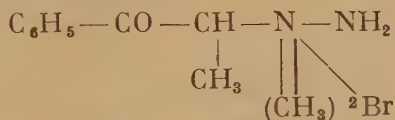
Analyse élémentaire :

Calculé pour N-méthyléphédronne C % = 74,5 H % = 8,47.

Chlorhydrate de N-méthyléphédronne : Cl %. Calc. 17 %.

Le picrate de la base fond à 128° ; celui de la N-méthyléphédronne fond à 128-130° et leur mélange à 128°. Le chlorhydrate de la base a pour point de fusion : 196° ; le chlorhydrate de N-méthyléphédronne fond à 196-197° ; leur mélange à 196°.

Tous ces résultats confirment l'hypothèse suivant laquelle la coupure du groupement hydrazine précède la réduction de la fonction cétonique et établissent que la fixation de la diméthylhydrazine sur la bromopropiophénone s'est faite en donnant le sel d'ammonium quaternaire :



puisque dans le cas contraire, la coupure aurait conduit à la noréphédronne et à la mise en liberté de diméthylamine.

Il a donc fallu envisager un autre procédé pour préparer l'hydrazinoéphédronne.

En faisant réagir : la diméthylhydrazine sur le phénylacétylecarbinol $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CHOH} - \text{CO} - \text{CH}_3$ on obtient l'hydrazone correspondante $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CHOH} - \text{C}(\text{CH}_3) = \text{N} - \text{N}(\text{CH}_3)_2$ qui, par réduction, conduit à l'hydrazine cherchée.

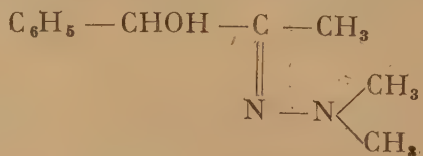
Le phénylacétylecarbinol a été préparé par deux méthodes différentes.

Le premier procédé consiste à préparer le nitrile phénylglycolique en faisant couler en mince filet une solution saturée de bisulfite de sodium sur un mélange d'une solution aqueuse de

cyanure de potassium et de benzaldéhyde (46). Ce nitrile, en solution étherée, est ensuite versé dans une solution étherée d'iodure de méthylmagnésium ; après 24 heures de contact, on décompose par de la glace et de l'acide sulfurique dilué et on décante la solution étherée. Après avoir séché celle-ci sur du sulfate de sodium, on chasse l'éther et on distille le résidu. $E_{b_{20mm}} = 110-120^\circ$. On obtient le phénylacétylcarbinol (46 bis) avec un rendement de 35 %.

Dans le deuxième procédé la matière première utilisée est la méthylbenzylcétone. On fait agir le brome sur la cétone en solution dans l'acide acétique cristallisable et on verse dans l'eau. La méthyl α -bromobenzylcétone se sépare en huile lourde qu'on lave deux ou trois fois à l'eau. Cette cétone bromée est traitée par l'acétate de potassium sec en milieu alcoolique : après sept heures d'ébullition à reflux, le bromure de potassium formé est essoré et l'alcool est évaporé. Le résidu est repris par l'eau, et l'acétate de phényléthylcarbinol est extrait à l'éther. La solution étherée est séchée sur du sulfate de sodium ; l'éther est chassé et l'acétate qui reste dans le ballon est saponifié. La désacétylation se fait en milieu aqueux par le carbonate de baryum fraîchement précipité, préparé en faisant passer un courant de CO_2 dans une solution aqueuse de baryte. Après 4 heures d'ébullition, le carbonate de baryum est séparé par filtration, lavé à l'eau puis à l'éther. Le filtrat est épuisé à l'éther ; la solution étherée est séchée sur du sulfate de sodium ; après évaporation de l'éther on distille dans le vide. Le phénylacétylcarbinol bout entre 130 et 135° sous 35 mm. Le rendement est de 60 % (47).

La diméthylhydrazone du phénylacétyl carbinol :



a été préparée en chauffant en tube scellé à 100° , pendant 6 heures, un mélange de 25 gr. (1, 2 mol.) de diméthylhydrazine asymétrique et de 50 gr. (1 mol.) de phénylacétylcarbinol. Une petite quantité d'eau se sépare qu'on enlève par décantation et on sèche l'hydrazone sur du sulfate de sodium ou de l'oxyde de barium ; puis on distille dans le vide. On recueille

d'abord la diméthylhydrazine en excès ; l'hydrazone formée distille entre 155° et 162° sous 20 mm. J'ai constaté que l'huile distillée ne réduit plus la liqueur de Fehling alors que la diméthylhydrazine et le phénylacétylcarbinol étaient tous deux réducteurs.

La réduction de l'hydrazone en hydrazine peut être réalisée par plusieurs méthodes : par le sodium et l'alcool, au moyen d'amalgame de sodium ou d'aluminium activé. L'emploi du sodium et de l'alcool m'a donné de mauvais rendements. La réduction par l'amalgame de sodium a été faite en utilisant l'amalgame à 3 % dans l'alcool à 96° et en faisant passer un courant de CO₂ (48) pour rester en milieu légèrement acide. Rendements 25-30 %. Mais c'est la méthode à l'aluminium activé qui a donné les meilleurs résultats : 20 gr. d'hydrazone (1/10 mol.) sont dissous dans 50 cc. d'alcool. Cette solution est versée sur 4 gr. d'aluminium activé (par une solution de cyanure de mercure à 2 ‰) ; on ajoute peu à peu de l'eau alcalinisée par un peu de diméthylhydrazine asymétrique. Quand il n'y a plus de dégagement d'hydrogène on filtre l'alumine et on lave sur Büchner avec un peu d'éther. On acidifie par l'acide chlorhydrique pour transformer l'hydrazine formée en chlorhydrate. La solution acide est concentrée dans le vide pour chasser l'alcool et l'éther, puis elle est épuisée à l'éther pour séparer l'hydrazone n'ayant pas été réduite et décomposée par le chauffage avec l'acide chlorhydrique ; on précipite ensuite la base par la soude ; on extrait à l'éther ; on sèche la solution étherée sur du sulfate de sodium ; on chasse l'éther et on distille.

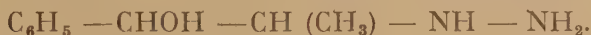
Le produit passe entièrement entre 115-120° sous 8 mm. Rendement : 35 %.

Dosage : PM = 194. Subst. 0,695 gr. HCl N Calc. 3,58 cc. Tr. 3,60 cc.

(Indicateur : bleu de bromophénol).

La base est une huile fluide, presque incolore, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther.

2° α -méthyl β -phényl β -hydroxyéthylhydrazine :



J'ai préparé cette hydroxyhydrazine par un procédé analogue à celui précédemment décrit, mais, pour éviter la formation de

l'azine par condensation de deux molécules de phénylacétylcarbinol sur l'hydrazine, j'ai utilisé l'acétylhydrazine (49) qui a été préparée de la façon suivante :

150 gr. d'une solution à 50 % d'hydrate d'hydrazine sont chauffés sur le bain-marie bouillant ; on y ajoute, goutte à goutte 110 gr. d'acétate d'éthyle, puis on chauffe deux jours à reflux. Une partie de l'eau est évaporée au bain-marie dans le vide ; le résidu cristallise par refroidissement. L'acétylhydrazine ainsi obtenue est purifiée par dissolution dans le chloroforme et précipitation par l'éther anhydre. $F = 67^{\circ}$.

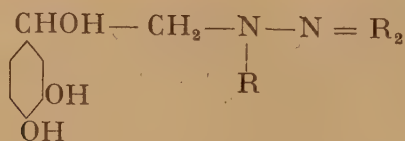
Les rendements sont de 78 %.

Une molécule de cette acétylhydrazine est chauffée en tube scellé à 100° pendant 6 heures avec 1 mol. de phénylacétylcarbinol. La phénylhydroxypropylidèneacétylhydrazine brute est une huile jaune.

Pour la réduction, j'ai utilisé l'aluminium activé, en opérant exactement comme dans le cas de la diméthylhydrazone. Le produit réduit est désacétylé par chauffage sur le bain-marie à reflux avec l'acide chlorhydrique 5 N, pendant trois heures. Après refroidissement, une huile brune surnage : c'est le phénylacétylcarbinol provenant de l'hydrolyse de l'hydrazone non réduite. La solution chlorhydrique est alcalinisée par la soude ; la base qui se sépare est extraite à l'éther. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium ; l'éther est chassé sur le bain-marie, et le résidu est distillé. Il passe presque entièrement entre $135-140^{\circ}$ sous 8 mm. Rendements : 35 %.

Dosage : PM = 166. Subst. 0,425 gr. HCl N Calc. 2,56 cc. Tr. 2,60 cc.

V. — N β -(Dihydroxy-3-4) Phényl β -Hydroxyéthylhydrazines

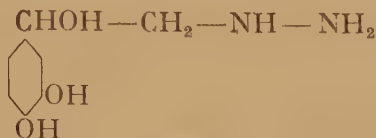


Pour l'obtention de ces hydroxyhydrazines à fonction phénolique, j'ai pu employer la méthode utilisée pour la préparation de l'adrénaline (50).

La chloracétopyrocatechine (51) m'a servi de matière première.

Elle s'obtient par chauffage sur le bain-marie, pendant une heure, d'un mélange de poids égaux de pyrocatechine, d'acide monochloracétique et d'oxychlorure de phosphore. Le produit de la réaction est repris par de l'eau bouillante; par refroidissement la chloracétopyrocatechine cristallise. On essore, lave à l'eau glacée et sèche dans le vide sulfurique. Le rendement est de 60 %. F = 169°.

1° N β(dihydroxy-3-4) phényl β-hydroxyéthylhydrazine :



On fait réagir en milieu alcoolique 0,1 mol. de chloracétopyrocatechine et 0,2 mol. d'acétyl hydrazine (49), en chauffant au bain-marie à reflux pendant 5 heures. On laisse refroidir; on essore les cristaux de chlorhydrate d'acétylhydrazino-acétopyrocatechine qui se sont déposés, et on fait recristalliser dans l'eau. F = 215°. Rendement = 80 %.

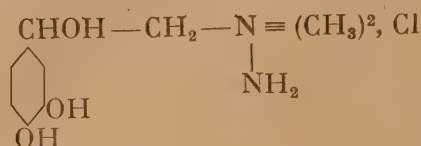
Le chlorhydrate est soluble dans l'eau, la base peut être précipitée par addition de carbonate de sodium, le précipité obtenu se dissout dans la soude.

La réduction de la fonction cétonique en fonction alcoolique a été faite catalytiquement par l'hydrogène en présence de platine (45) à la pression et à la température ordinaires.

5 gr. de chlorhydrate d'acétylhydrazinoacétopyrocatechine sont dissous dans 100 cc. d'acide chlorhydrique N/5 de manière à avoir une solution de dichlorhydrate. On emploie 0,1 gr. d'oxyde de platine. La quantité d'hydrogène à absorber est donc 430 cc. pour la cétone + 22 cc. pour $\text{PtO}_2 = 452$ cc. L'absorption a demandé 4 heures. Le platine est filtré et la solution est évaporée à sec dans le vide.

La désacétylation a été faite par chauffage à reflux avec l'acide chlorhydrique 5 N. Par évaporation à sec on obtient le chlorhydrate de la β-(dihydroxy-3-4) phényl β-hydroxyéthylhydrazine.

2° N β(dihydroxy-3-4) phényl β-hydroxyéthyl N diméthylhydrazine :



Par analogie avec la réaction de la diméthylhydrazine asymétrique avec la bromopropiophénone, la fixation de la chloracétopyrocatechine m'a paru se faire sur l'azote tertiaire ; d'ailleurs le produit obtenu ne se sépare pas de ses solutions par addition de carbonate de sodium.

On dissout 0,1 mol. de chloracétopyrocatechine dans 5 cc. d'alcool absolu, et 0,15 mol. de diméthylhydrazine asymétrique dans 20 cc. de benzène. Le mélange de ces deux solutions se fait avec échauffement. On laisse refroidir ; on reprend par HCl dilué et on décante le benzène. La solution aqueuse chlorhydrique est évaporée à sec dans le vide. Le résidu est repris par un peu d'alcool dilué et essoré. On obtient ainsi le monochlorhydrate de diméthylhydrazino-acéto-pyrocatechine, qui recristallise dans l'alcool à 80°. Rendement : 55 %.

Dosage : PM = 246,5. Subst. 0,1885 gr. ClAg = 0,109 gr. Cl %. Calc. 14,4. Tr. 14,3.

La réduction de la fonction cétonique en fonction alcoolique a été faite catalytiquement par l'hydrogène en présence de platine à la pression et à la température ordinaires.

0,1 mol. de monochlorhydrate est dissous dans 100 cc. d'acide chlorhydrique normal, ce qui donne une solution de dichlorhydrate. Cette solution est introduite dans un flacon à trois tubulures, et l'air est chassé par un courant d'azote. Puis on introduit 0,5 gr. d'oxyde de platine (45) et on remplit le flacon d'hydrogène.

La quantité d'hydrogène nécessaire à la réduction était de 2.450 cc. environ. La réduction a eu lieu rapidement. Les 2.450 cc. d'hydrogène ont été absorbés en deux heures ; puis l'absorption a cessé. A ce moment, la solution était acide au tournesol et légèrement alcaline au Congo. Le platine a été filtré, la solution a été acidifiée par l'acide chlorhydrique, décolorée au noir végétal et évaporée à sec dans le vide. Le résidu a été repris par un peu d'alcool, puis essoré. Le dichlorhydrate ainsi obtenu est recristallisé dans l'alcool à 96°. F = 206°.

Rendement : 98 %.

Dosage : PM = 285. Subst. 0,2012 gr. Cl %. Calc. 24,91.
Tr. 25,09.

Contrairement à ce qui a été observé dans le cas de la N α -méthyl β -phényl β -hydroxyéthyl N'diméthyl hydrazine, la quantité d'hydrogène absorbé correspond à la réduction de la fonction cétone et le produit obtenu possède bien la constitution d'une hydrazine.

Etude physiologique.

I. — Action sur les pigments sanguins.

Comme je l'ai dit au début de cet exposé, le but du présent travail a été de comparer un certain nombre d'hydroxyhydrazines aux aminoalcools correspondants ayant des propriétés physiologiques caractéristiques.

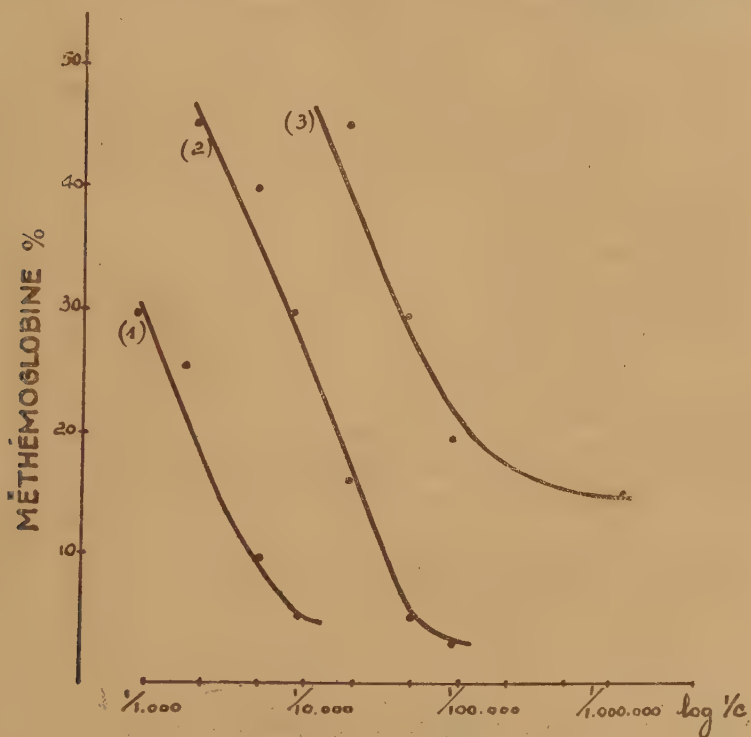
Il était à craindre que la toxicité sanguine, liée aux propriétés réductrices de la fonction hydrazine, modifie beaucoup l'action pharmacodynamique sur le système neuromusculaire et limite l'emploi des hydroxyhydrazines. On pouvait donc se demander si les substitutions réalisées n'étaient pas susceptibles de diminuer l'aptitude de ces composés à former de la méthémoglobine.

En fait, il semble bien, comme on pouvait s'y attendre, que l'action méthémoglobinisante, comme l'action réductrice, soient diminuées au cours des substitutions successives réalisées sur la molécule d'hydrazine, et que certaines substitutions, en particulier l'introduction d'une fonction alcoolique, soient particulièrement efficaces pour diminuer la toxicité de la molécule.

J'ai comparé différentes alcoylhydrazines et hydroxyalcoylhydrazines au point de vue de leur action réductrice sur la liqueur de Fehling, en opérant à froid, avec des solutions neutres de ces hydrazines dans l'acide chlorhydrique. Plus la fonction hydrazine est substituée, moins elle est réductrice. Il faut cependant noter que le pouvoir réducteur de la diméthylhydrazine asymétrique est beaucoup plus faible que celui du dérivé symétrique correspondant. L'introduction d'un hydroxyle alcoolique dans la chaîne latérale diminue cette propriété réductrice.

L'action méthémoglobinisante a été étudiée sur du sang défibriné et hémolysé, dilué à 1/5^e. Le dosage de la méthémoglobine dans le sang a été fait suivant la technique de P. Dubost (52),

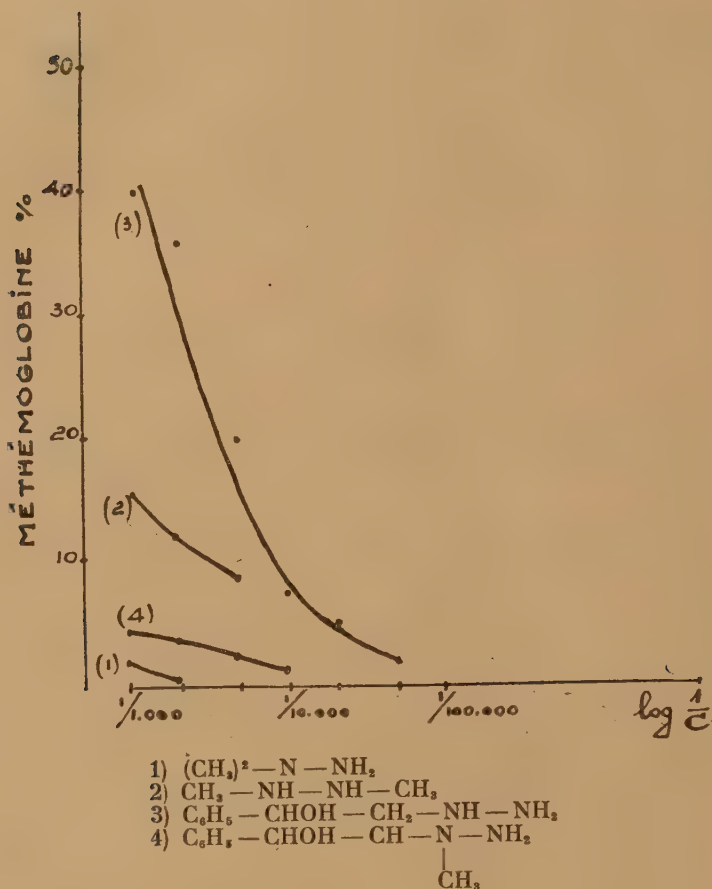
par examen spectroscopique du sang, additionné de solutions de plus en plus diluées d'hydrazines. L'appareil utilisé est le spectroscope de Hilger. Les résultats obtenus par cette méthode de dosage ne sont, comme l'indique l'auteur, qu'approximatifs, mais leur degré de précision suffit pour permettre une comparaison entre les différentes alcoyl- ou hydroxyalcoyl-hydrazines.



c = concentration de la solution d'hydrazine.

- 1) NH_2-NH_2
- 2) $\text{NH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$
- 3) $\text{NH}_2-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$

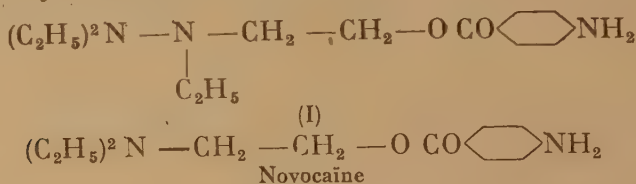
Alors que la phénylhydrazine exerce encore une action méthémoglobinisante à la dilution de $1/100.000$, la diméthylhydrazine symétrique est sans action à une concentration inférieure à $1/5.000$ et la diméthylhydrazine asymétrique est à peu près inactive.



II. — Propriétés physiologiques des hydroxyalcoylhydrazines de la série grasse.

A. — Propriétés anesthésiques des dérivés hydraziniques.

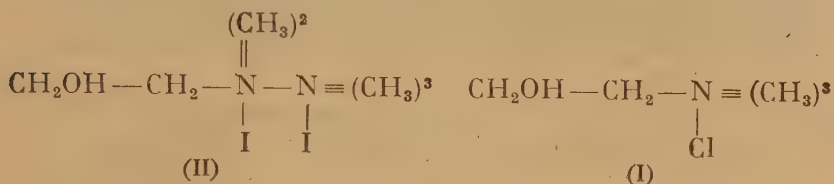
Le seul dérivé étudié ici est celui correspondant à la novocaïne, c'est-à-dire l'ester para-aminobenzoïque de la N-β hydroxyéthyl N-éthyl N'diéthyl-hydrazine (I).



L'action anesthésique de ce produit a été étudiée sur l'œil du lapin, comparativement à celle de la Novocaïne, suivant la technique de Régnier (52 bis). Alors qu'une solution à 1 % de novocaïne produit une anesthésie durable, la substance étudiée s'est montrée inactive en solution à 1 % et même en solution à 5 %.

B. — *Etude pharmacologique des hydroxyalcoylhydrazines du type de la choline.*

Le produit que nous avons comparé à la choline (I) est l'iode d'ammonium quaternaire dérivé de la N-β hydroxy-éthyl N'diméthyl-hydrazine (II).



La choline et ses dérivés immédiats exercent simultanément toute une série d'actions pharmacodynamiques (53) puisqu'ils sont à la fois para-sympathomimétiques, nicotiniques, et souvent curarisants (54).

Tous ces dérivés ont été très étudiés et suivant les substitutions réalisées, l'une ou l'autre de ces propriétés se trouve exagérée et domine les autres.

C'est ainsi que l'acétylation de la fonction alcoolique de la choline exalte l'action para-sympathomimétique. Le remplacement de l'hydroxyle par un radical phénoxy donne naissance à un produit à action nicotinique, et la suppression de toute fonction alcoolique (chlorure de triméthyléthylammonium) rend l'action curarisante prédominante.

Le remplacement de la fonction ammonium quaternaire de la choline par une fonction azinium fait disparaître à peu près toutes les propriétés para-sympathomimétiques, tandis que l'action nicotinique est exagérée. Ainsi, lorsqu'on injecte à un chien endormi à l'anhydroglucochloral, 1/2 mgr. par kilo du sel d'azinium en solution dans un liquide physiologique, on constate d'abord une bradycardie avec chute de la pression artérielle, suivie d'une hypertension. Il est facile de démontrer que cette hypertension est typiquement nicotinique, car si on paralyse les

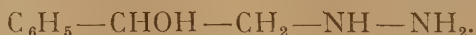
ganglions sympathiques par de fortes doses de nicotine ou de spartéine, cette hypertension disparaît. Quant à l'hypotension elle n'est pas d'origine périphérique, comme c'est le cas pour l'acétylcholine ; elle ne provient pas non plus d'une excitation nicotinique des ganglions para-sympathiques, mais elle relève d'un curieux mécanisme mis en évidence déjà par Hunt (55) qui l'a observé avec l'ester isovalérianique de la choline, et avec l'hydrate de triméthylphénylammonium (56).

Le diiodure de pentaméthyle β -hydroxyéthylazinium qui produit une bradycardie typique sur l'animal normal, n'exerce plus aucun effet cardiomodérateur chez le chien dont les influx vagues se trouvent temporairement bloqués par le refroidissement au niveau du cou des nerfs pneumogastriques.

III. — Propriétés sympathomimétiques des hydroxylcoylhydrazines de la série aromatique.

Comme les phényléthanolamines (57) (58), les phényléthanolhydrazines sont presque toutes sympathomimétiques. Dans cette série l'action sur le sang et les propriétés hypothermiques qu'on pouvait croire caractéristiques du groupe hydrazine, sont masquées par les effets vasomoteurs, l'hypertension, l'augmentation de la fréquence des battements du cœur.

Le plus simple des produits de ce groupe est la phényléthanolhydrazine, ou N β -phényl β -hydroxy-éthylhydrazine :



Nous l'avons prise comme type des dérivés sympathomimétiques de cette série. C'est une substance hypertensive, faiblement vasoconstrictive, diminuant le tonus intestinal, très active sur le cœur. L'action sur la pression artérielle du chien chloralosé est à peu près identique à celle qu'exerce la phényléthanolamine, et le coefficient d'activité par rapport à l'adrénaline est de 1/500 à 1/1.000. L'hypertension, sans être inversée par le pipéridinométhylbenzodioxan (933 F) est totalement supprimée, ainsi que la contraction splénique, l'intestin se contracte au lieu d'être relâché. Après section des nerfs vagues, la tachycardie provoquée par la phényléthanolhydrazine est intense.

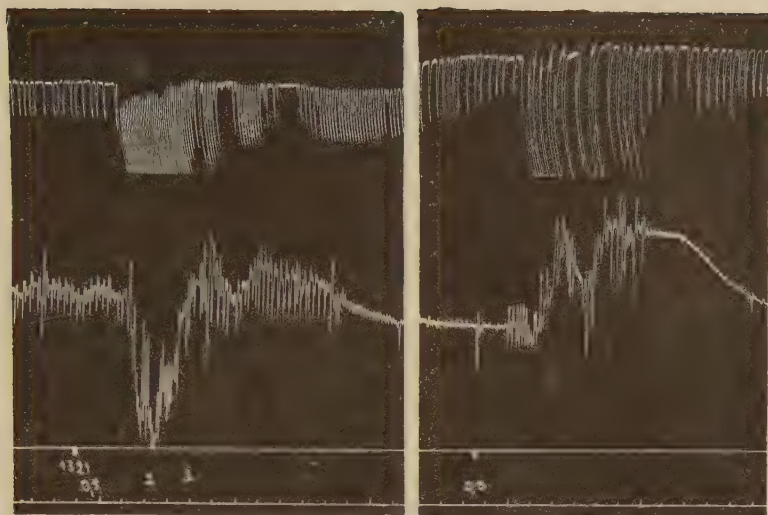


FIG. 1. — Activité pharmacodynamique de l'iodure d'ammonium quaternaire dérivé de la N β -hydroxyéthyl N'-diméthylhydrazine.

Expérience du 22. V. 42. Chien endormi au chloralose. Effet de l'injection intraveineuse dans la veine saphène, de 0,5 mgr/kg du produit ci-dessus. Avant et après section des deux nerfs vagues.

Ligne supérieure: tracé respiratoire enregistré au pneumographe de Paul Bert; — au milieu: pression carotidienne enregistrée au manomètre de Ludwig; en bas: temps en secondes.

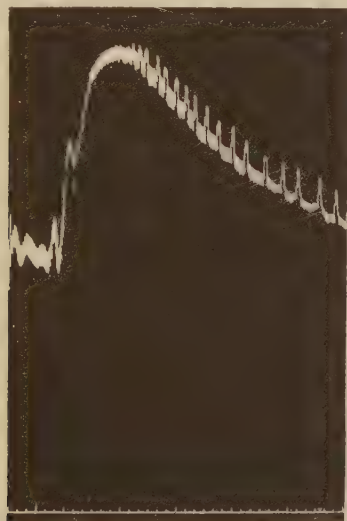


FIG. 2. — Activité pharmacodynamique de la N β -phényl β -hydroxyéthylhydrazine.

Expérience du 7 V. 42. Chien endormi au chloralose. Effet de l'injection intraveineuse dans la veine saphène, de 5 mgr/kg du produit ci-dessus.

Ligne supérieure: pression carotidienne. — En bas: temps en secondes.

L'action sympathomimétique des phényléthanolhydrazines est modifiée par de nouvelles substitutions sur les atomes d'azote, par l'introduction de fonctions phénoliques, ou par des modifications de la chaîne latérale.

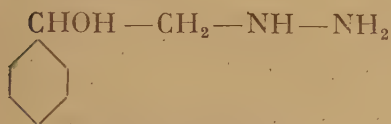
Dans ces différents cas, les règles paraissent être les mêmes que pour les phényléthanolamines (fig. 2).

a) *Dérivés alcoylhydraziniques.* — Comme dans le cas des aminoalcools, l'introduction de radicaux alcoylés sur l'azote diminue l'activité hypertensive des phényléthanolhydrazines.

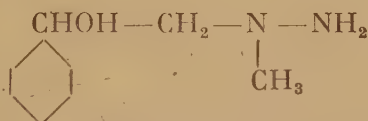
Alors que la N-β-phényl β-hydroxyéthyl-hydrazine est hypertensive à la dose de 1 mgr. par kilo chez le chien chloralosé, la N-β-phényl β-hydroxyéthyl N-méthylhydrazine est hypertensive à 5 mgr. (coefficient d'activité = 1/2.000 par rapport à l'adrénaline), le dérivé de la diméthylhydrazine symétrique (N-β-phényl β-hydroxyéthyl N-méthyl N'méthyl-hydrazine) n'est hypertenseur qu'à 20 mgr. (coefficient = 10.000). Enfin, la substitution des hydrogènes hydraziniques par deux radicaux méthyle sur le même atome d'azote, renverse les propriétés pharmacodynamiques et confère au nouveau composé ainsi obtenu une activité tout à fait opposée. En effet, le dérivé de la diméthylhydrazine asymétrique : N-β phényl β-hydroxyéthyl-N' diméthyl hydrazine, injectée à un chien chloralosé à la dose de 20 mgr. par kilo provoque de l'hypotension et manifeste des propriétés sympatholytiques.

b) *Dérivés phénoliques.* — L'introduction de fonctions phénoliques dans la molécule des phényléthanolhydrazines paraît exagérer leur activité sympathomimétique, comme c'est le cas dans la série des phényléthanolamines.

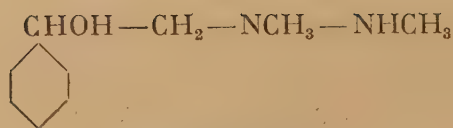
Alors que la N-β phényl β-hydroxyéthyl N'diméthylhydrazine est hypotensive, le dérivé diphénolique correspondant : N-β (dihydroxy-3-4) phényl β-hydroxyéthyl N'diméthylhydrazine, est fortement hypertenseur. Le premier est sympatholytique, tandis que le deuxième exagère les effets tensionnels de l'adrénaline.



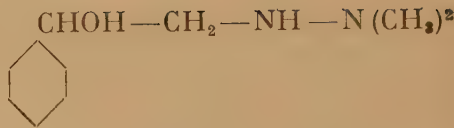
Sympathomimétique
hypertension à 1 mgr.
1/500



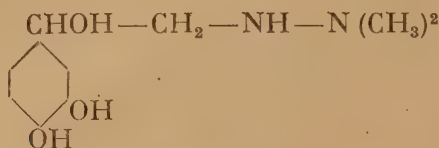
Sympathomimétique
Hypertension à 5 mgr.
1/1.000-1/2.000



Sympathomimétique.
Hypertension à 20 mgr.
1/10.000



Sympatholytique. Hypotenseur.



Sympathomimétique. Hypertenseur.

La N-β (dihydroxy 3-4) phényl β-hydroxyéthyl N'acétylhydrazine est sans action sur la pression artérielle, de même que la cétone correspondante (acétylhydrazinométhyl-dihydroxy 3-4-phényl-cétone). Mais la β- (dihydroxy-3-4) phényl β-hydroxy-éthyl hydrazine possède des propriétés sympathomimétiques.

c) La longueur de la chaîne latérale influence aussi les propriétés pharmacologiques des phénylhydroxyalcoylhydrazines.

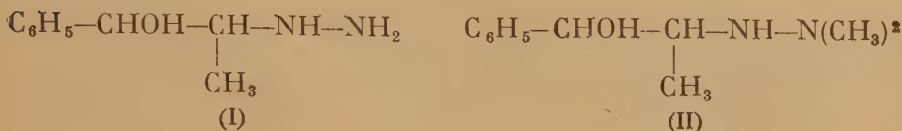
Les phénylpropanolhydrazines qui ont été décrites ici ont été comparées aux phényléthanolhydrazines. Ici encore, comme dans la série des aminoalcools, l'introduction en α par rapport à l'hydrazine, d'un radical méthyle supplémentaire dans la chaîne latérale, accroît l'activité physiologique des hydroxyhydrazines.

Les dérivés de la série de l'éphédrine sont supérieurs aux phényléthanolhydrazines correspondantes. Nous en donnerons deux exemples.

La N α-méthyl β-phényl β-hydroxyéthylhydrazine (I) est plus active que le N β-phényl β-hydroxy éthylhydrazine et manifeste des propriétés hypertensives à la dose de 1/2 mgr. par kilo chez le chien chloralosé. Des injections répétées de ce produit chez un même animal provoquent des effets hypertenseurs de plus en plus réduits, puis une hypotension remplace l'hypertension du début. Ce phénomène connu sous le nom de tachyphylaxie est plus marquée avec ce dernier qu'avec la phényléthanolhydrazine correspondante. On le rencontre aussi avec les aminoalcools de la série de l'éphédrine.

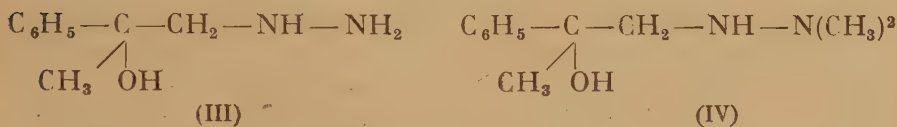
Le dérivé de la diméthylhydrazine asymétrique (II) est également sympathomimétique et son pouvoir hypertenseur est environ 1/1.000 de celui de l'adrénaline, tandis que la phényl-éthanoldiméthylhydrazine correspondante était sympatholytique et hypotensive (1).

D'ailleurs toutes les phénylpropanolhydrazines de cette série sont très comparables aux éphédrines par la longue durée de leur action.



Dans une autre série de phénylpropanolhydrazines où le radical méthyle est introduit en β par rapport à la fonction hydrazinique, nous avons pu nous rendre compte de l'influence défavorable de cette substitution.

La N β -phényl β -hydroxypropylhydrazine (III) est deux à trois fois moins active que la N- β -phényl β -hydroxyéthylhydrazine. Les dérivés de la monométhylhydrazine et de la diméthylhydrazine symétrique sont sans action à 5 mgr. par kilo chez le chien chloralosé : la N β -phényl β -hydroxypropyl N'diméthylhydrazine est hypotensive (IV).



Enfin le changement de position de l'amine par rapport au radical phényl annule complètement l'activité physiologique.

(1) Il est curieux de noter que l'hydrazone correspondante n'a manifesté :



aucune propriété pharmacodynamique aux doses de 1-2-5 et 10 mgr. par kilo.

Conclusions.

L'action pharmacodynamique des aminoalcools est intimement liée à leur constitution chimique et dépend, non seulement de la position des fonctions alcoolique et aminée, mais surtout de la nature de cette dernière : degré de substitution de l'amine, nature du radical alcoylé substituant, sont autant de facteurs qui multiplient à l'infini les possibilités pharmacologiques des aminoalcools.

Il m'a semblé intéressant d'examiner l'influence de certaines modifications chimiques plus profondes telles que le remplacement de la fonction aminée par la fonction voisine hydrazinique.

J'ai, dans ce but, préparé toute une série d'hydrazines à fonction hydroxylée afin de comparer leurs propriétés thérapeutiques, en particulier leur action anesthésique, et surtout leurs activités parasympathomimétique et sympathomimétique, à celles des aminoalcools correspondants. Par ailleurs, j'ai cherché à connaître le rôle joué par l'introduction d'une fonction alcoolique dans la toxicité si particulière des hydrazines.

D'une manière générale, les relations entre la constitution chimique et les propriétés chimiques des hydroxylalcoylhydrazines, se sont révélées parallèles à celles que l'on observe dans la série des aminoalcools ; il est à noter cependant que, le plus souvent, le remplacement de la fonction aminée par une fonction hydrazinique a diminué l'intensité de l'action sans la modifier profondément.

Par exception, un corps s'est révélé complètement inactif : il s'agit du dérivé para-aminobenzoylé de la β -hydroxyéthyl-N-éthyl-N'-diéthylhydrazine, dont l'analogie de formule avec celle de la novocaïne devait faire espérer quelques propriétés anesthésiques. Cette hypothèse ne s'est pas confirmée.

Par contre, l'étude pharmacologique d'une hydroxylalcoylhydrazine de la série grasse du type de la choline, l'iodure de

pentaméthyl β -hydroxyéthylazinium, a révélé ses propriétés essentiellement nicotiques ; il s'est aussi montré beaucoup plus proche de l'hydrate de triméthylphénylammonium que de la choline qui est surtout parasympathomimétique. La fonction azinium quaternaire semble ici anihiler la fonction alcool et donner au produit étudié les qualités d'un sel d'ammonium quaternaire.

Les hydroxyalcoylhydrazines de la série aromatique, comme les phényléthanolamines correspondantes, sont presque toutes sympathomimétiques. Dans cette série, l'action sur le sang et les propriétés hypothermiques qu'on pouvait croire caractéristiques du groupe hydrazine, sont masquées par les effets vasomoteurs, l'hypertension, l'augmentation de la fréquence des battements du cœur.

Comme pour les phényléthanolamines, la position de l'hydrazine en β par rapport au radical phényle est indispensable à l'activité pharmacodynamique, et les substitutions par des radicaux alcoylés des hydrogènes fixés sur l'azote exercent une influence défavorable ; en effet, plus la fonction hydrazine porte de radicaux alcoylés, plus l'action pharmacodynamique s'éloigne de l'action sympathomimétique.

Au contraire, l'introduction d'hydroxyles phénoliques accroît la spécificité de cette action.

Les phénylpropanolhydrazines sont en tous points comparables aux phénylpropanolamines : même action de longue durée, même tachyphylaxie.

En un mot, les hydroxyalcoylhydrazines se rapprochent beaucoup plus des aminoalcools que des hydrazines par leur action pharmacodynamique, et les propriétés physiologiques caractéristiques des hydrazines ne se retrouvent plus chez leurs dérivés hydroxylés.

Enfin, étudiant la toxicité des hydrazines, j'ai pu vérifier que l'action méthémoglobinisante, comme l'action réductrice, étaient diminuées au cours des substitutions successives réalisées sur la molécule d'hydrazine et que certaines substitutions, en particulier l'introduction d'une fonction alcoolique, étaient particulièrement efficaces pour diminuer la toxicité de la molécule.

BIBLIOGRAPHIE

1. NAGAI. — *Pharm. Ztg.*, 1887, **32**, 700.
2. PELLETIER et CAVENTOU. — *J. P. C.*, 1821, **7**, 49.
3. NIEMANN. — *Vierteljahrsschr. f. prakt. Pharm.*, 1860, **9**, 489.
4. EWINS. — *Bioch. J.*, 1914, **8**, 44.
5. LOEWI. — *Pflügers Arch.*, 1921, **189**, 240.
6. OLIVIER et SCHAEFFER. — *J. Physiol.*, 1894, **16**, 1 ; 1895, **18**, 230.
7. SCYMONOWICZ. — *Bull. intern. Acad. Cracovie ; Cl. Sc. Math. et Nat.*, 1895, 56.
8. TAKAMINE. — *Am. J. Pharm.*, 1901, **73**, 523.
9. GABRIEL BERTRAND. — *C. R.*, 1904, **139**, 502 ; *Bl. (3)*, 1904, **31**, 1188.
10. ALDRICH. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1905, **27**, 1074.
11. E. FOURNEAU. — *B. S. P.*, 1904, **10**, 141 ; *C. R.*, 1904, **138**, 766.
12. EINHORN. — *Ann.*, 1909, **371**, 125.
13. O. EISLEB et O. SCHAUMANN. — *Dtsch. med. Woch.*, 1939, **65**, 967.
14. CROOK, Mc ELVAIN. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1930, **52**, 4006.
15. HARTMANN et ISLER. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1939, **192**, 141.
16. IIZUME et LEWIS. — *J. Pharm. exp. Ther.*, 1926, **30**, 87.
17. GABRIEL. — *Ber.*, 1914, **47**, 3032.
18. PLISSOV. — *C.*, 1930, **I**, 2867.
19. HURD et BENNETT. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1929, **51**, 265.
20. GILBERT. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1924, **46**, 2648.
21. THIELE. — *Ann.*, 1910, **376**, 244.
22. *Organic Syntheses*, XVI, 51.
23. *Organic Syntheses*, XVI, 18.
24. FOLPMERS. — *Rec. Tr. Chim.*, 1915, **34**, 34.
25. FISCHER. — *Ber.*, 1875, **8**, 1587.
26. RENOUF. — *Ber.*, 1880, **13**, 2170.
27. *Organic Syntheses*, XVI, 22.
28. E. FISCHER. — *Ann.*, 1879, **199**, 308.
29. OTTO WESTPHAL. — *Ber.*, 1941, **74**, 759.
30. KLAGES. — *Ann.*, 1941, **547**, 1.
31. HARRIES et HAGA. — *Ber.*, 1898, **31**, 56.
32. WIELAND et FRANK. — *Dissertation Frank*, 8.
33. BRÜHL. — *Ber.*, 1897, **30**, 170.

34. KNORR et KÖHLER. — *Ber.*, 1906, **39**, 3259.
35. E. FOURNEAU et TIFFENEAU. — *C. R.*, 1907, **145**, 437.
36. E. FOURNEAU (Rhône-Poulenc). — *B. F.*, 659.882, *C.*, 1929, II, 2500.
37. S. SABETAY. — *Bl.* (4), 1929, **45**, 69.
38. E. FOURNEAU et TIFFENEAU. — *C. R.*, 1905, **140**, 1596.
39. A. DETOEUF. — *Bl.* (4), 1922, **31**, 122, 176.
40. HIBBERT et BURT. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1925, **47**, 2240.
41. *Organic Syntheses*. Coll., vol. 1, 481.
42. *Organic Syntheses*. Coll., vol. 1, 422.
43. E. FOURNEAU et PUYAL. — *Bl.* (4), 1922, **31**, 424.
44. GRIGNARD. — *C.*, 1901, II, 623.
45. ADAMS et SHRINER. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, **45**, 2171 ; *Organic Syntheses*, Coll., vol. 1, 452.
46. GATTERMANN. — *Die Praxis des org. Chem.*, 12 Aufl. (Leipzig, 1914), 288.
46 bis. TIFFENEAU et J. LÉVY. — *Bl.* (4), 1923, **33**, 765.
47. CARAPELLE. — *G.*, 1891, **33**, II, 262.
48. O. SCHLENK. — *J. pr.*, (2), 1908, **78**, 50.
49. CURTIUS et HOFMANN. — *J. pr.*, (2), 1896, **53**, 524.
50. STOLZ. — *Ber.*, 1904, **37**, 4149.
51. E. FOURNEAU. — *Préparation des Médicaments Organiques* (Baillière et Fils, Paris, 1921), 227.
52. P. DUBOST. — *Bl. Soc. Ch. Biol.*, 1939, **21**, 717.
52 bis. RÉGNIER. — *Bl. Sc. Pharm.*, 1923, **30**, 580.
53. TRENDELENBURG. — *Heftter Handb. der Exp. Pharm.*, 5.
54. GUGGENHEIM. — *Die biogenen Amine*.
55. HUNT et TAVEAU. — *J. Pharm. et exp. Ther.*, 1909-1910, **1**, 303.
— *Publ. Health et Marine Hosp. Serv. Washington, Bull.*, 1911, n° 73.
56. HUNT. — *J. Pharm. et exp. Ther.*, 1935, **54**, 131.
57. HARTUNG. — *Chem. Rev.* 1931, **9**, 3, 389.
58. TIFFENEAU. — *Congrès de Thérapeutique*, Paris, 1933.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	7
Préparation et étude des matières premières.....	14
Hydrazine.....	14
Monométhylhydrazine.....	15
Diméthylhydrazine symétrique.....	17
Diméthylhydrazine asymétrique.....	18
Diéthylhydrazine asymétrique.....	19
Triéthylhydrazine.....	20
CHAPITRE I. — Hydroxalcoylhydrazines de la série grasse.	23
Hydroxyéthylalcoylhydrazines.....	23
Méthylhydroxybutylalcoylhydrazines.....	29
CHAPITRE II. — Hydroxalcoylhydrazines de la série aromatique	33
β -phényl β -hydroxyéthyl hydrazines.....	34
β -phényl β -hydroxypropyl hydrazines.....	37
α -phényl β -hydroxypropyl hydrazines.....	40
α -méthyl β -phényl β hydroxyéthyl hydrazines.....	42
β -(dihydroxy-3-4) phényl- β -hydroxyéthylhydrazines.....	48
<i>Étude physiologique</i>	52
Action sur les pigments sanguins.....	52
Propriétés physiologiques des hydroxalcoylhydrazines de la série grasse.....	54
A. — Propriétés anesthésiques.....	54
B. — Étude pharmacologique des hydroxalcoylhydrazines du type de la Choline.....	55
Propriétés sympathémimétiques des hydroxalcoylhydrazines de la série aromatique.....	56
CONCLUSIONS.....	60
BIBLIOGRAPHIE.....	62

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

**Etat actuel du problème de la dégradation
de l'adrénaline dans les tissus**

Vu et approuvé :

Paris, le 24 juin 1942.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Paul MONTEL.

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Gilbert GIDEL.

